

Aus der Klinik für Neurochirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. H. M. Mehdorn)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel

Zur Haltbarkeit von Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts Universität zu Kiel

von
Illya Grinberg
aus Kirovograd / Ukraine

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H. M. Mehdorn

2. Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. Kirsten Zeuner

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2015

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 21.12.2015

gez. Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 Geschichte und Entwicklung der tiefen Hirnstimulation	3
1.2 Aktuelle Indikationen und Zielpunkte für die tiefe Hirnstimulation	4
1.3 Neurostimulationssysteme	6
1.4 Operationsablauf der tiefen Hirnstimulation	10
1.5 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	12
2. Material und Methoden	14
2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv	14
2.2 Allgemeine Patientendaten	14
2.3 Intraoperativ erhobene Daten	14
2.4 Postoperativ erhobene Daten	15
2.4.1 Stimulationsparameter	15
2.4.2 Beurteilung des klinischen Effektes der tiefen Hirnstimulation	15
2.4.2.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale	15
2.4.2.2 Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale	17
2.4.2.3 Essential Tremor Rating Scale	18
2.4.2.4 Stimulationseffekt	19
2.5 Lagekontrolle der Elektroden	20
2.6 Batteriehaltbarkeit von Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation	22
2.7 Auswertungen	22
2.8 Statistische Auswertungen	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Allgemeine Patientendaten	24
3.2 Intraoperativ erhobene Daten	24
3.2.1 Anzahl verwendeter Mikroelektroden	24
3.2.2 Verwendete Trajekte	25
3.2.3 Intraoperativer Stimulationseffekt	26
3.2.4 Intraoperativ getestete Nebenwirkungen	27
3.2.4.1 Intraoperativ getestete Nebenwirkungen mit Mikroelektroden	27
3.2.4.2 Intraoperativ getestete Nebenwirkungen mit permanenten Elektroden	28
3.3 Postoperativ erhobene Daten	29
3.3.1 Aktive Elektrodenkontakte	29

3.3.2 Stimulationsparameter.....	33
3.3.3 Stimulationseffekt.....	34
3.4 Dreidimensionale Positionsbestimmung der aktiven Elektrodenkontakte.....	36
3.5 Haltbarkeit der Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation	37
3.6 Zusammenhänge zwischen den erhobenen Daten und der Haltbarkeit von Impulsgeneratoren.....	40
3.6.1 Prüfung auf die Normalverteilung.....	40
3.6.2 Allgemeine Patientendaten.....	40
3.6.3 Intraoperativ erhobene Daten.....	41
3.6.4 Postoperativ erhobene Daten.....	41
3.6.4.1 Stimulationsparameter.....	41
3.6.4.2 Stimulationseffekt.....	42
3.6.5 Lagekontrolle der Elektroden.....	42
4. Diskussion.....	44
4.1 Diskussion der Haltbarkeit von Impulsgeneratoren.....	44
4.1.1 Vergleich der Batteriebensdauer zwischen den Soletra® und Kinetra® Impulsgeneratoren.....	47
4.1.2 Vergleich der Batteriebensdauer zwischen den erstimplantierten und ausgetauschten Impulsgeneratoren.....	48
4.2 Diskussion der erhobenen Daten und deren Einfluss auf die Haltbarkeit von Impulsgeneratoren.....	48
4.2.1 Diskussion der allgemeinen Patientendaten.....	48
4.2.2 Diskussion der intraoperativ erhobenen Daten.....	49
4.2.3 Diskussion der postoperativ erhobenen Daten.....	50
4.2.3.1 Aktive Elektrodenkontakte.....	50
4.2.3.2 Stimulationsparameter.....	51
4.2.3.3 Stimulationseffekt.....	52
4.2.3.4 Postoperative Kontrolle der aktiven Elektrodenkontakte	53
4.3 Kostenanalyse.....	56
5. Zusammenfassung.....	56
6. Literaturverzeichnis.....	58
7. Abkürzungsverzeichnis.....	67

1. Einleitung

1.1 Geschichte und Entwicklung der tiefen Hirnstimulation

Die Heilkraft von elektrischem Strom wurde schon vor mehreren tausend Jahren im alten Ägypten entdeckt (Kellaway, 1946). Die Ägypter verwendeten Zitteraale, welche in der Lage sind, Ströme bis zu einem Ampere zu erzeugen. Im alten Rom wurden Heilungsversuche durch den Zitterrochen beschrieben (Whitaker et al., 2007). Stromerzeugende Fische wurden auch im Mittelalter benutzt, vor allem zur Schmerzbehandlung, Therapie der Gicht und des Analprolaps (McNeal, 1977). Die Anwendung des elektrischen Stroms in der Medizin war bis zur Mitte des 20en Jahrhunderts empirisch und beschränkt. Die rapide Entwicklung der Neurophysiologie weckte immer mehr Interesse für den Einsatz zur Therapie zwecken und machte ihn gezielter und präziser.

Bei der Behandlung von Schmerzen spielte zunächst die Unterbrechung der Leitungsbahn (Läsion) von peripher nach zentral die entscheidende Rolle (Gildenberg, 1997). Aus dieser grundlegenden Überlegung entstanden verschiedene läsionelle Therapieformen wie die Neurotomie (Durchtrennung des peripheren Nervens), Rhizotomie (Durchtrennung der Nervenwurzel), Myelotomie (Unterbrechung auf der Rückenmarksebene) bis hin zur Traktotomie (Durchtrennung einer Nervenbahn) im Mittelhirn (Spiller und Martin, 1912; Walker, 1942). An der Stelle sei auch deutscher Neurologe und Neurochirurg Otfrid Foerster genannt, der 1908 zur Beseitigung der Spastik eine Durchtrennung der Hinterwurzel des Rückenmarks (Foerster-Operation) entwickelt hat (Sarikcioglu, 2007). Die Einführung der Methode der Stereotaxie am Menschen von Spiegel und Wycis 1947 machte solche Eingriffe auch in tief gelegenen Hirnarealen möglich (Spiegel et al., 1947). In den 50er und 60er Jahren wurden weltweit tausende Patienten jährlich stereotaktisch operiert, wobei das Ziel der Operation immer eine Läsion der Zielstruktur war. Eine kurze intraoperative Teststimulation gehörte aber schon damals zum Standard. Außer der Behandlung von Schmerzen waren auch die Bewegungsstörungen von Anfang an eine der Hauptindikationen für stereotaktische Eingriffe.

Die Entwicklung der ersten stereotaktischen Systeme begann im 19en Jahrhundert. Im Jahre 1906 hatten Horsley und Clarke das erste stereotaktische System für die Zielpunktbestimmung bei Affen benutzt (Ohye et al., 1975). Dieses System basierte auf der

knöchernen Anatomie und war für die genaue Zielpunktbestimmung noch wenig geeignet (Gildenberg, 1998).

Die ersten implantierbaren Elektroden wurden in den späten 60er Jahren entwickelt. 1967 konnte die erste permanente rückenmarksnahe Elektrode implantiert werden (Schealy et al., 1967), zwei Jahre später implantierten Hosobuchi und Adams die erste Elektrode in den Thalamusbereich (Hosobuchi et al., 1973). 1960 beschreibt Mazars, dass die Stromstimulation der Schmerzbahn zu angenehmen Missempfindungen führt und nicht, wie man vermutete, zu Verstärkung der Schmerzen (Mazars et al., 1960). 1961 implantierte er einem Patienten mit therapierefraktären Schmerzen nach Thorakotomie Elektroden aus Kupfer in den Nucleus ventralis posterolateralis thalami. Bis 1971 wurden von ihm insgesamt 17 Patienten operiert (Mazars et al., 1973).

Da zuvor die Hauptindikation von stereotaktischen Eingriffen der Morbus Parkinson war, ging seit der Einführung der Therapie mit L-DOPA (L-3,4-Dihydroxyphenylalanin) in 1968 durch Birkmayer und Hornykiewicz (Birkmayer und Hornykiewicz, 1961) die Anzahl der stereotaktischen Eingriffe deutlich zurück. Erst in den späten 80er Jahren kam die Renaissance der tiefen Hirnstimulation (THS), als Benabid und Pollak 1986 die einseitige Thalamotomie mit der Stimulation der kontralateralen Seite kombinierten (Benabid et al., 1987). Die Ergebnisse waren so überzeugend, dass die Arbeitsgruppe von Benabid danach primär nur noch die Hochfrequenzstimulation ohne vorausgegangene Läsion der Zielstruktur durchführte. Verglichen mit den läsionellen Verfahren, wie z.B. der Pallidotomie, hat die THS viele Vorteile. Es wurden z.B. bilaterale Eingriffe möglich, die eine niedrigere Morbidität aufwiesen (Schuurman et al., 2000) und es bestand die Möglichkeit der individuellen Anpassung der Stimulationsparameter.

1.2 Aktuelle Indikationen und Zielpunkte für die tiefe Hirnstimulation

Seit der Einführung der Stereotaxie am Menschen 1947 (Spiegel et al., 1947) entstanden immer mehr Indikationen für die THS. Die technischen Fortschritte, vor allem in der Bildgebung, unterstützten diese Weiterentwicklung. In Europa sind zurzeit folgende Indikationen für die THS zugelassen: Morbus Parkinson, Dystonie, Tremor, Zwangstörung und Epilepsie. Als Therapieversuche werden auch zahlreiche andere Indikationen behandelt, z.B. therapierefraktäre Schmerzsyndrome (Lefaucheur et al., 2009), Depressionen (Schlaepfer

und Bewernick, 2013), Essstörungen und Sonstiges (Hariz et al., 2013). Im Folgenden konzentriert sich diese Arbeit auf die Indikationen aus dem Bereich der Bewegungsstörungen, da dies die Hauptindikationen in unserem Zentrum darstellen.

Seit 1998 ist die THS im Nucleus subthalamicus (STN) und Globus pallidus internus (GPi) für den fortgeschrittenen, auf L-DOPA ansprechenden, idiopathischen Morbus Parkinson zugelassen. Seitdem bestätigten zahlreiche internationale und multizentrische Studien die Langzeitwirkung der angewandten Therapie (Fasano et al., 2010; Moro et al., 2010). Eine randomisierte Studie von Deuschl et al. (2006) zeigte, dass die THS der alleinigen medikamentösen Therapie überlegen ist und die Lebensqualität der Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Stadium unter 75 Jahren verbessert. Jiang et al. (2013) bestätigte, dass die THS im STN sich als eine sichere und viel versprechende Therapieoption für Parkinsonpatienten erwiesen hat und auch langfristig gute Ergebnisse zeigt. Ngoga et al. (2014) veröffentlichte zuerst, dass die THS die Überlebensrate von Parkinsonpatienten verbessert. Auch ältere Patienten mit der längeren Erkrankungsdauer profitieren von der THS im STN (Shalash et al., 2014). Über den besten Zielpunkt besteht noch kein Konsens. In einer Metaanalyse (Sako et al., 2014) wurde kein signifikanter Unterschied beim Therapieeffekt zwischen der Stimulation im STN und GPi verzeichnet. Verglichen mit der GPi-Stimulation, ist die STN-Stimulation effektiver, was der Reduktion der vorbestehenden medikamentösen L-DOPA Therapie angeht, bleibt aber mit höheren Nebenwirkungsrate assoziiert, wie z.B. einer Depression (Lukins et al., 2014). Als weitere Zielpunkte für die THS beim Morbus Parkinson wurden klinisch angewendet: der Nucleus pedunculopontinus (Stefani et al., 2007; Wilcox et al., 2011), teilweise mit spezieller Zusatzindikation nach THS im STN, der kaudale Teil der Zona incerta (Lundgren et al., 2011), der Globus pallidus externus (Vitek et al., 2004) und der motorische Kortex (Drouot et al., 2004). Sie fanden aber bisher keinen routinemäßigen Therapieeinsatz.

Seit 2003 ist die THS im GPi für arzneimittelrefraktäre primäre Dystonien ab siebtem Lebensjahr zugelassen. Die Effektivität der THS Therapie für Patienten mit primären Dystonien wurde in mehreren prospektiven Studien erwiesen (Diamond et al., 2006; Vidailhet et al., 2007). Der bevorzugte Zielpunkt bleibt zurzeit der GPi (Krauss et al., 2004; Mills et al., 2014). Auch die Langzeitergebnisse der GPi-Stimulation bei Dystoniepatienten sind als sicher und gut tolerabel zu bezeichnen (Welter et al., 2010; Volkmann et al., 2012). Der STN ist ein relativ neuer, bisher nur in wenigen Fällen verwendeter Zielpunkt für Dystoniepatienten (Sun

et al., 2007; Ostrem et al., 2011). Die THS im STN bei Patienten mit primären und tardiven Dystonien scheint sogar einige Vorteile zu bieten: der Therapieeffekt ist unmittelbar nach der Operation fast voll ausgeprägt und erlaubt somit die schnellere Einstellung der optimalen Stimulationsparameter, der Therapieeffekt ist mit niedrigeren Stimulationsparametern erreichbar, was die Batterielebensdauer des Impulsgenerators verlängert (Sun et al., 2007). Bei sekundären Dystonien ist der Zielpunkt unklar (Krauss et al., 2004) und bezüglich des Therapieeffektes ist die Datenlage kontrovers (Krause et al., 2006). Für Kinder und Jugendliche mit sekundären generalisierten Dystonien kann der GPi als Hauptzielpunkt betrachtet werden (Olaya et al., 2013). Bei der Patientenselektion kann der Gentest auf Vorhandensein der Dystonie-Gene (DYT) helfen. Dystoniepatienten mit frühem Beginn der Erkrankung und der nachgewiesenen DYT-1 Genmutation sprechen besser auf die THS an (Bronte-Stewart et al., 2011).

Seit 1995 ist die THS im Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) für die Therapie des essentiellen Tremors (ET) und beim idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) mit dem Leitsymptom Tremor zugelassen. Die THS im VIM ist eine sichere Therapieoption für Patienten mit ET, wobei die Tremorreduktion zwischen 33 und 82% liegt (Deuschl et al., 2011; Baizabal-Carvallo et al., 2014). Sie verbessert die Lebensqualität bei akzeptablen Nebenwirkungen, wie z.B. einer Gleichgewichtsstörung, und erhöht nicht die Gesamtmortalität (Nazzaro et al., 2012). Die bilaterale THS der subthalamischen Region hat sich auch als effektiv erwiesen (Plaha et al., 2004).

1.3 Neurostimulationssysteme

Die Entwicklung der Impulsgeneratoren (IPG) für die tiefe Hirnstimulation folgte der Entwicklung von Herzschrittmachern in der Kardiologie. Earl Bakken und Palmer Hermundslie gründeten 1949 in Minnesota die Firma Medtronic und produzierten 1957 einen ersten tragbaren externen Herzschrittmacher (Lillehei et al., 1960). Drei Jahre später erfolgte in den USA eine weltweit erste Herzschrittmacherimplantation (Chardack et al., 1960). Die erste Kooperation der Industrie mit der funktionellen Neurochirurgie kam 1969 zustande, als der Neurochirurg Hosobuchi die Firma Medtronic kontaktierte und um die Entwicklung eines Gerätes für die kontinuierliche Stimulation im Nucleus ventralis posteromedialis (VPM) für einen Patienten mit chronischen Gesichtsschmerzen bat (Hosobuchi et al., 1973).

Von Anfang an waren Anforderungen für Materialien und Batterien für die Neurostimulationssysteme sehr hoch. Ein Herzschrittmacher gibt ca. 1 Impuls pro Sekunde ab, ein Neurostimulator für die tiefe Hirnstimulation mehr als 100 pro Sekunde, was letztendlich den wesentlich höheren Stromverbrauch erklärt. Daher waren die ersten tragbaren Impulsgeneratoren für die THS externe Geräte mit größeren Batterien, hatten aber schon damals eine Möglichkeit die Stimationsparameter individuell anzupassen (Arle und Shils, 2011). Der erste implantierbare Neurostimulator kam 1984 auf den Markt (Itrel®, Medtronic Incorporated (Inc.), Minneapolis, Minnesota (MN), USA).

Moderne Systeme zur tiefen Hirnstimulation bestehen aus internen oder implantierbaren und externen oder nicht implantierbaren Komponenten. Zu den internen Komponenten gehören Elektroden, Extensionskabel und Impulsgeneratoren. Zu den externen Komponenten gehören Teststimulatoren, Programmiergeräte für den Arzt und Therapiesteuergeräte für Patienten. Für die THS wurden viele Elektroden entwickelt. In unserem Zentrum werden bisher ausschließlich von der Firma Medtronic entwickelte quadripolare Elektroden verwendet, die durch Vorhandensein von 4 Elektrodenkontakten eine postoperative Feinjustierung im Stimulationsort ermöglichen. Es werden Elektroden Modell 3387 und 3389 verwendet. Beide Elektroden sind 1,27mm im Durchmesser, haben eine Pollänge von 1,5mm und sind entweder 280mm oder 400mm lang. Die Pollabstände unterscheiden sich: das Modell 3387 hat Pollabstände von 1,5mm und das Modell 3389 von 0,5mm. Die Elektrodenkontakte werden einheitlich bezeichnet: 0, 1, 2 und 3 für die rechte Hemisphäre, 4, 5, 6 und 7 für die linke Hemisphäre, wobei Kontakte 0 und 4 am distalen und 3 und 7 am proximalen Ende liegen. (Krauss und Volkmann, 2004).

Abbildung 1: Elektroden für die tiefen Hirnstimulation; oben Modell 3389, unten Modell 3387. Quelle: Firma Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA.



Extensionskabel dienen zur Verbindung von Elektroden mit dem Impulsgenerator. Sie sind erhältlich in Längen von 10 bis 95 cm, üblicherweise werden Verlängerungskabel von 45 cm benutzt, da der IPG meist unterhalb des Schlüsselbeines implantiert wird, selten im Bauchbereich. Das distale Ende des Extensionskabels wird mit dem Impulsgenerator verbunden.

Alle Komponenten der Neurostimulationssysteme sowie auch die Software befinden sich ständig in Entwicklung. Nach dem 1984 der erste implantierbare Impulsgenerator Itrel® auf dem Markt kam und im Laufe der Jahre modifiziert wurde (Itrel® II, Itrel® III), erfolgte im Frühjahr 2000 die Zulassung für das Nachfolgermodell Soletra®. Dieses Gerät wurde zur unilateralen Stimulation eingesetzt, für die bilaterale Stimulation war eine Implantation von 2 Geräten notwendig. Beim Kontakt mit Haushaltsgeräten mit starkem magnetischem Feld, wie z.B. Telefonapparate, elektrische Rasierer und Bohrmaschinen, wurde gelegentlich über ein Ausschalten des Impulsgebers Soletra® berichtet (Krauss und Volkmann, 2004). Die andere Besonderheit des Soletra® war die Entwicklung des Spannungs-Doppler-Effektes beim Stromverbrauch (Krauss und Volkmann, 2004). Bis 3,6mV weist der Soletra® einen linearen Stromverbrauch, ab 3,7mV verdoppelt sich der Stromverbrauch und bleibt linear bis 7,3mV. Ab 7,4mV verdoppelt sich der Stromverbrauch wieder und bleibt linear bis 10,5mV. Im August 2002 wurde der Kinetra® zugelassen. Nun war eine bilaterale Stimulation mit nur einem Impulsgenerator möglich. Der Kinetra® weist keinen Spannungs-Doppler-Effekt auf und ist besser magnetisch abgeschirmt. Innovativ war beim Kinetra® die Möglichkeit das Gerät für einen Tag-Nacht-Rhythmus zu programmieren. Um den Stromverbrauch zu optimieren, lässt er sich ausschalten. Als Stromquelle wurde für den Kinetra® eine Silber-Vanadiumoxid-Zelle entwickelt, die auch in der neuesten Generation der Impulsgeneratoren zur Anwendung kommt. Eine weitere Innovation war die Möglichkeit die Batteriekapazität mit dem externen Programmiergerät abzulesen. Im Vergleich zum Soletra® verdoppelte sich das Gewicht des Kinetra® von 42 auf 83g. Im Februar 2008 stellte die Fa. Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA einen wiederaufladbaren Neurostimulator Activa® RC vor. Er ist deutlich kleiner und leichter (siehe Abbildung 2), seine Lithium-Ionen Batterie hat einen Lebenszyklus von exakt 9 Jahren. Zur neuesten Generation der nicht wiederaufladbaren Impulsgeneratoren gehört auch der Activa® PC, der etwas kleiner und leichter als der Kinetra® ist, aber weniger gut abgerundete Kanten aufweist (siehe Tabelle 1).

Abbildung 2: Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation; oben Aactiva® RC, unten Kinetra®. Quelle: Firma Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA.



Zum Vergleich sind in der Tabelle 1 äußere Merkmale und Nettopreise (Stand: Juli 2011) von den aktuell verwendeten Impulsgeneratoren der Fa. Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA dargestellt.

	Solettra® Model 7426	Kinetra® Model 7428	Aktiva® PC Model 37601	Activa® RC Model 37612
Höhe	55mm	61mm	65mm	54mm
Länge	60mm	76mm	49mm	64mm
Dicke	10mm	15mm	15/15mm	9/11mm
Volumen	22cm ³	51cm ³	39cm ³	22cm ³³
Gewicht	42g	83g	67g	40g
Äußeres Gehäuse	Titan	Titan	Titan	Titan
Stromquelle	Lithium-Thyoni- chlorid-Zelle (3,7V/3,41Ah)	Silber-Vanadium- oxid-Kombination (3,2V)	Hybrid-Silber-Vanadium- oxid-Zelle (3,2V/6,3Ah)	Wiederauflad- bare Lithium-Ionen Batterie
Lagerungstemperatur	-18 °C bis +55 °C	-18 °C bis +52 °C	-18 °C bis +52 °C	-18 °C bis +52 °C
Nettopreis	5134,40 €	10559,0 €	12600,0 €	24100,€

Tabelle 1: Äußere Merkmale und Nettopreise von Impulsgeneratoren der Fa. Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA.

Neben dem Marktführer Medtronic gibt es mittlerweile andere Hersteller implantierbarer Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation. Die Firma Sankt Jude Medical Incorporated hat den wiederaufladbaren IPG Brio™ entwickelt, die Firma Boston Scientific hat das Vercise™-System auf den Markt gebracht.

1.4 Operationsablauf der tiefen Hirnstimulation

Im Folgenden wird der Operationsablauf der tiefen Hirnstimulation in unserem Zentrum geschildert. Der Operation geht die sorgfältige Patientenselektion, Indikationsstellung und Vorbereitung voraus. Dies geschieht interdisziplinär in enger Kooperation von Neurochirurgen, Neurologen, Anästhesiologen und Neuropsychologen im Rahmen eines ca. 1-wöchigen stationären Aufenthaltes in der neurologischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (UK-SH), Campus Kiel. Ein bis zwei Tage vor der geplanten Operation erfolgt die Aufnahme in der neurochirurgischen Klinik.

Am Morgen des Operationstages erfolgt eine stereotaktische Magnetresonanztomographie (MRT), nachdem der stereotaktische Ring in Vollnarkose am Kopf des Patienten angebracht wurde. Verwendet wird eine offene keramische Version des Zamorano-Dujorny Rings von Stryker-Leibinger (Freiburg). Das MRT wird mit einem Philips Achieva 1.5 Tesla (Philips Deutschland GmbH, Hamburg) in Form von zwei Sequenzen gefertigt. Bei allen Patienten erfolgt ein 3-D-mpr Datensatz in T1-Wichtung mit 1mm dicken Schichten. Zur Darstellung der Gefäße wird ein gadoliniumbasiertes Kontrastmittel intravenös appliziert. Für die Planung des Zielpunktes beim STN und VIM wird eine T2-Sequenz, für die Planung des Zielpunktes beim GPi eine Inversion-Recovery-T1-Sequenz, jeweils in 3mm dicken Schichten gefertigt.

Der nächste Schritt ist eine genaue Bestimmung und koordinatenbasierte Berechnung von Zielpunkt und Zugangsweg (Trajektorie). Dies erfolgt computergestützt, zur Zeit der Untersuchung mit der Planungssoftware iPlan 2.6 (BrainLab, Feldkirchen, Deutschland). Auf der Basis stereotaktischer Atlasdaten (Schaltenbrand und Wahren 1977) für die Zielpunkte (ZP) wird der ZP direkt im MRT visualisiert und somit individuell angepasst. Außerdem wird die Trajektorie genau geplant, so dass das Risiko der Verletzung von Blutgefäßen oder Trajektführung durch das Ventrikelsystem minimiert werden. Die hier genannten ringbasierten Koordinaten werden später während des eigentlichen chirurgischen Eingriffs an dem Zielbügel eingestellt werden, so dass der Trajektweg genau vorgegeben ist.

Der chirurgische Teil der tiefen Hirnstimulation wird in örtlicher Betäubung durchgeführt, außer bei Dystoniepatienten, Kindern und Patienten mit starkem Tremor des Kopfes. Die Bohrlochtrepanation des Schädels erfolgt mit einem Hochgeschwindigkeitsbohrer. Durch diese Öffnung von knapp 1 cm Durchmesser im Schädel werden über den Zielbügel und einen Mikrovorschub Testelektroden zum Zielpunkt vorgeschoben. Bei der Teststimulation können bis zu 5 Mikroelektroden parallel ins Zielgebiet eingeführt werden. Hier werden zunächst Mikroelektrodenableitungen im Zielgebiet vorgenommen. Jede Mikroelektrode, bzw. jeder Trajekt kann ein unterschiedliches Aktivitäts-Tiefen-Profil der Zellen nachweisen. Die Einführung mehrerer Mikroelektroden, mindestens drei, ermöglicht eine dreidimensionale Übersicht der Zellaktivitäten im Zielpunktkerngebiet und erlaubt daher eine gezielte Teststimulation über die aktiven Trajekte. Die Verbesserung bestimmter Symptome, wie z.B. der Starrheit (Rigor) oder des Zitterns (Tremor), werden intraoperativ beim wachen Patienten getestet, die Nebenwirkungen, wie z.B. eine Sprechstörung (Dysarthrie) oder eine Wendung der Augen zur Seite (Blickdeviation) und deren Schwelle in mA, werden ebenfalls geprüft.

Anschließend wird für die permanente Elektrode das Trajekt ausgesucht, das über einen langstreckig guten Effekt verfügt und möglichst wenige Nebenwirkungen aufweist. Danach erfolgt eine weitere Teststimulation mit der permanenten Elektrode. Die permanenten Elektroden werden unter Röntgenkontrolle eingeführt. Als permanente Elektrode wird in unserem Zentrum das Model 3389-28cm, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN, USA verwendet. Nach Befestigung der permanenten Elektrode mit einem Miniplättchen erfolgt der Hautverschluss. Danach wird die gleiche Prozedur auf der Gegenseite durchgeführt. Im Anschluss erfolgt die Impulsgeberimplantation in Vollnarkose. Die permanenten Elektroden werden dabei über dünne Verbindungskabel unter der Haut mit dem IPG verbunden, der entweder unterhalb des Schlüsselbeines oder unter der Bauchdecke implantiert wird.

Nach der Operation zur tiefen Hirnstimulation (THS-OP) werden die Patienten einen Tag routinemäßig auf der Intensiv- oder Intermediate Care Station überwacht. Am ersten postoperativen Tag wird eine MRT-Kontrolle durchgeführt um die Elektrodenposition genau bestimmen zu können und mögliche Komplikation zu detektieren. Etwa 3 Tage nach der THS-OP werden die Patienten aus der Neurochirurgie in die Neurologie verlegt. Dort werden sie ca. 9 Tage nach der Operation entlassen. Die postoperativen Nachsorgeuntersuchungen und die Einstellung der Stimulationsparameter und des bestgeeigneten Elektrodenkontaktes erfolgt in der neurologischen Klinik. In den ersten Monaten werden die Patienten engmaschig einbestellt um die Stimulationsparameter individuell anzupassen, danach erfolgen regelmäßige Kontrollen nach 6, 12 und 24 Monaten. Der mögliche Setzeffekt kann mehrere Wochen anhalten und die optimale Einstellung von Stimulationsparametern verzögern. Außerdem kann es je nach Krankheitsbild mehrere Monate dauern, bis der klinische Effekt der tiefen Hirnstimulation voll ausgeprägt ist.

1.5 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Bisher implantierte Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation mussten im Schnitt alle 2 bis 5 Jahre operativ ausgetauscht werden. Die Indikation für einen IPG-Wechsel ist meistens die Batterieerschöpfung. Viel seltener kommen Komplikationen wie z.B. Kabelbruch oder eine Infektion vor. Ein plötzlicher Ausfall des Neurostimulators durch die vollständige Batterieerschöpfung stellt einen neurologischen (Hariz und Johansson, 2001; Alesch, 2005; Bittar et al., 2005) bzw. psychiatrischen (Goodman et al., 2010; Vora et al., 2012) Notfall dar, so dass die Abschätzung der Batterielebensdauer von großer klinischer Bedeutung ist.

Seit 2008 gibt es die Möglichkeit wiederaufladbare Impulsgeneratoren zu implantieren. Allerdings sind die Kosten für das Gerät und der Aufwand für Patienten mit häufigen Aufladezeiten hoch, die Lebensdauer der Batterie ist laut Hersteller auf exakt 9 Jahren ausgelegt. Daher werden bislang die Indikationen zur Implantation eines wiederaufladbaren Gerätes selten gestellt. Bisher gibt es keine Daten, durch welche prä- und intraoperative Befunde als Indikatoren für eine kürzere IPG-Haltbarkeit bzw. einen hohen Stromverbrauch identifiziert werden können.

Daher sollten in der vorliegenden Arbeit folgenden Fragestellungen untersucht werden:

- Das Hauptziel dieser retrospektiven Untersuchung ist die IPG-Haltbarkeit bei Patienten mit Bewegungsstörungen, welche in einem hochfrequent implantierenden universitären Zentrum operiert wurden, zu evaluieren.
- Es soll weiterhin untersucht werden, ob prä- oder intraoperative Befunde aus der Patientenhistorie als prädikative Faktoren für die IPG-Haltbarkeit detektiert werden können.
- Auch soll erfasst werden, ob postoperative Einstellungen, Elektrodenlage, gewählter Kontakt usw. mit der IPG-Haltbarkeit in Verbindung stehen.
- Außerdem soll das untersuchte Patientenkollektiv hinsichtlich der allgemeinen Charakteristika, der intraoperativen Befunde und Operationsergebnissen genau analysiert werden.

2. Material und Methoden

2.1 Untersuchtes Patientenkollektiv

Alle Patienten des UK-SH, Campus Kiel, bei denen von Januar 2008 bis Dezember 2009 der implantierbare Impulsgenerator für die tiefe Hirnstimulation aufgrund einer Batterieerschöpfung ausgetauscht werden musste, wurden in die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Aus der hauseigenen Datenbank der neurochirurgischen Klinik des UK-SH, Campus Kiel und den Patientenakten wurden patientenbezogene Daten, die in den folgenden Abschnitten dieses Kapitels genau erläutert werden, retrospektiv ermittelt und ausgewertet.

2.2 Allgemeine Patientendaten

Von allen Patienten, die sich im untersuchten Zeitraum einem IPG-Wechsel unterziehen mussten, wurden folgende Patientendaten erfasst: Alter, Geschlecht, Diagnose, Erkrankungsdauer, Indikationen und Zielpunkte für die THS.

2.3 Intraoperativ erhobene Daten.

Aus den Operationsunterlagen der THS-OP wurden gezielt folgende intraoperative Daten herausgesucht und ausgewertet:

- Anzahl der verwendeten Trajekte für die Mikroelektrodenableitungen und Teststimulation
- Trajekt für die Implantation der permanenten Elektroden und die anschließende Unterteilung in zentral und dezentral
- Symptomverbesserung in Prozent zum Ausgangswert während der Teststimulation am Zielpunkt mit der Mikroelektrode. Die Beurteilung der Symptomverbesserung ist eine subjektive Einschätzung des Neurologen, so dass hier leichte Unterschiede zwischen den Untersuchern nicht auszuschließen sind.
- Nebenwirkungsschwelle in mA und die Art der aufgetretenen Nebenwirkungen während der Teststimulation, sowohl mit der Mikroelektrode als auch mit der permanenten Elektrode.

2.4 Postoperativ erhobene Daten

2.4.1 Stimulationsparameter

Aus der hauseigenen Datenbank wurden folgende Stimulationsparameter 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP erhoben und ausgewertet:

- Amplitude
- Impulsbreite
- Frequenz
- Polarität (monopolar oder bipolar. Bei der bipolaren Stimulation funktioniert ein weiterer Elektrodenkontakt als Anode, bei der monopolaren Stimulation dient das Gehäuse des Impulsgebers als Anode)
- Nummer und Anzahl aktiver Elektrodenkontakte

2.4.2 Beurteilung des Klinischen Effektes der tiefen Hirnstimulation

Um einen guten Effekt durch die Stimulation zu erzielen, wird jeder Patient für die THS sorgfältig selektiert. Dabei wird die motorische Beeinträchtigung mittels gängigen Ratingskalen dokumentiert. Hierfür werden allgemein für Parkinsonpatienten die Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), für Dystoniepatienten – die Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) und für Tremorpatienten – die Fahn-Tolosa-Marin Tremor Rating Scale oder die Essential Tremor Rating Scale (ETRS) verwendet.

2.4.2.1 Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Der Schweregrad der Behinderung bei Parkinsonpatienten wird im untersuchten Zentrum anhand der Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) beurteilt (Fahn et al., 1987). Die UPDRS wird in 6 Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt werden kognitive Funktionen, das Verhalten und die Stimmung beurteilt, im zweiten Abschnitt werden Aktivitäten des täglichen Lebens erfasst, der dritte Abschnitt beschränkt sich auf die Motorik, im vierten Abschnitt geht es um die Komplikationen der Behandlung. Im fünften Teil wird die Progredienz der Erkrankung nach Hoehn und Yahr (Hoehn und Yahr, 1967) eingestuft. Im sechsten und letzten Teil der UPDRS werden Aktivitäten des täglichen Lebens nach Schwab und England (Schwab und England, 1969) erfasst.

In der vorliegenden Arbeit wurde nur das dritte Teil des UPDRS ausgewertet. Beim UPDRS III wird der Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung im Alltagsleben evaluiert. Dabei werden beurteilt:

- Sprache
- Gesichtsausdruck
- Ruhetremor (jeweils für Gesicht, rechte und linke Hand, rechten und linken Fuß)
- Aktions- oder Haltetremor (rechte und linke Hand)
- Rigidität (geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten Zahnradphänomen kann ignoriert werden. Beurteilt werden Nacken, rechte und linke obere Extremität, rechte und linke untere Extremität)
- Fingerklopfen (Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger)
- Handbewegungen (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert)
- rasch wechselnde Bewegungen der Hände (Pronations- und Supinationsbewegungen der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig)
- Agilität der Beine (der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5cm betragen)
- Aufstehen vom Stuhl (Patient versucht mit der vor der Brust verschränkten Armen von einem geradlinigen Holz- oder Metallstuhl aufzustehen)
- Haltung
- Gang
- Haltungsstabilität (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinander stehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist dafür vorbereitet)
- Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut)

Der Beurteilungsskala geht von 0 bis 4 Punkten, wobei 0 keine und 4 eine maximale Behinderung bedeuten. Der maximal erreichbare Wert von 108 Punkten bedeutet die schwerste motorische Beeinträchtigung im Alltagsleben.

2.4.2.2 Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale

Für die Beurteilung der Beeinträchtigung von Dystonieklienten wird allgemein die Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale (BFMDRS) verwendet (Burke et al., 1985). Die BFMDRS besteht aus einer Behinderungsskala und Skala zur Erfassung des motorischen Schweregrades der Dystonie oder Bewegungsskala. Die Behinderungsskala geht von 0 bis 4 Punkten und spiegelt den Schweregrad der Behinderung wieder beim:

- Sprechen
- Schreiben
- Essen
- Schlucken
- Anziehen
- Gehen (maximal 5 Punkte)
- Hygiene

Mit der Bewegungsskala beurteilt man neun Körperteile:

- Augen
- Mund
- Nacken
- Rumpf
- Sprechen und Schlucken
- rechter Arm
- linker Arm
- rechtes Bein
- linkes Bein

Bei der Beurteilung von Augen, Mund und Nacken geht die Behinderungsskala von 0 bis 8 Punkten, bei der Beurteilung vom Rumpf, Sprechen und Schlucken, oberen und unteren Extremitäten geht die Behinderungsskala von 0 bis 16 Punkten (Burke et al., 1985), wobei 0 keine und 16 eine maximale Behinderung widerspiegeln.

Bei maximaler Beeinträchtigung erreicht man 120 Punkte.

2.4.2.3 Essential Tremor Rating Scale

Alle im VIM-Bereich stimulierte Patienten gehören zu unterschiedlichen Krankheitsgruppen, weisen aber einen gemeinsamen Leitsymptom Tremor auf. Alle Tremorpatienten wurden in der vorliegenden Arbeit mit der Fahn Tolosa Marin Tremor Rating Scale (Fahn et al., 1993) bzw. Essential Tremor Rating Scale (ETRS) beurteilt. Das ist die weltweit meist verwendete Ratingskala zur Beurteilung von Tremorpatienten. Die ETRS unterteilt sich in drei Abschnitte: A, B und C. Im Abschnitt A wird die Ausprägung des Ruhe- Aktions- und Haltetremor folgender Körperteile beurteilt:

- Gesichtstremor
- Zungentremor
- Stimmstremor
- Kopftremor
- Rumpftremor
- Tremor der beiden oberen und beiden unteren Extremitäten

Im Abschnitt B werden die Patienten aufgefordert drei Spiralen zu zeichnen, die Handschrift der dominanten Seite und das Wasserumfüllen von einem Glass in das andere werden beurteilt.

Im Abschnitt C wird der Schweregrad der Behinderung bei folgenden Aktivitäten beurteilt:

- Essen
- Trinken
- Sprechen
- Schreiben
- Anziehen
- Arbeit
- Hygiene

Alle Unterpunkte von Abschnitten A, B und C werden mit einer Behinderungskaala von 0 bis 4 bewertet, wobei 0 Punkte keine Behinderung bedeuten und bei 4 Punkten eine schwerste Behinderung vorliegt. Die ETRS-Skala geht bis maximal 144 Punkten.

2.4.2.4 Stimulationseffekt

Bei allen Patienten, die sich einer tiefen Hirnstimulation mit der Implantation eines Impulsgenerators unterziehen, wird der Schweregrad der motorischen Beeinträchtigung sowohl prä- als auch postoperativ in regelmäßigen Zeitabständen genau untersucht. Je nach Diagnose, werden Patienten anhand unterschiedlichen Ratingscalen beurteilt, so dass die Auswertung der absoluten Werte untereinander nicht vergleichbar ist. Die Berechnung der Symptomverbesserung oder des Stimulationseffektes in Prozent (Isaias et al., 2009) ermöglicht einen direkten Vergleich zwischen den Diagnosegruppen.

Der Stimulationseffekt berechnet sich aus der Differenz zwischen prä- und postoperativen Werten der klinischen Beurteilungsskalas dividiert durch präoperativen Wert, multipliziert durch 100 und wird in Prozent eingegeben. Als Beispiel wird die UPDRS III Beurteilungsskala verwendet.

$$\text{Stimulationseffekt} = [(\text{UPDRS III präoperativ} - \text{UPDRS III postoperativ}) / \text{UPDRS III präoperativ}] \times 100$$

Die präoperativen Ausgangswerte werden ohne Medikamente („OFF“) und die postoperativen Werte mit eingeschaltetem IPG und Fortsetzung der medikamentösen Therapie („ON/ON“) ausgewertet.

In der vorliegenden Arbeit werden UPDRS III, BFMDRS und ETRS Werte für folgende Zeitpunkte ausgewertet:

- präoperativ bei der Evaluation für die THS-OP
- 3-6 Monate nach der THS-OP
- 12 Monate nach der THS-OP
- 24 Monaten nach der THS-OP

Der Stimulationseffekt wird für folgende Zeitpunkte berechnet:

- 3-6 Monate nach der THS-OP
- 12 Monate nach der THS-OP
- 24 Monate nach der THS-OP

2.5 Lagekontrolle der Elektroden

Am ersten postoperativen Tag dient eine Bildgebung zur Erkennung von Komplikationen, wie z.B. einer Nachblutung, und ermöglicht die dreidimensionale Bestimmung der Elektrodenposition und damit auch der Position der aktiven Elektrodenkontakte. Alle MRT-Bilder wurden mit einem 1,5 Tesla MRT-Gerät durchgeführt mittels T1-gewichteter Sequenz mit 160 Schichten. Aus dem Klinikarchiv wurden MRT-Bilder in das Programm iPlan 2.6 (BrainLab, Feldkirchen, Deutschland) übertragen und ausgewertet.

Für die Koordinatenbestimmung der aktiven Elektrodenkontakte wurde wie bei der Operationsplanung zunächst die AC-PC-Linie (Verbindungsline zwischen der vorderen (Commissura anterior, AC) und hinteren (Commissura posterior, PC) Querbahn des Gehirns) bestimmt und die stereotaktischen Daten in Beziehung zur Mitte der AC-PC-Linie festgelegt. (Abbildung 3). Eine virtuelle Linie zwischen der AC und PC bildet die Y-Achse (Abbildung 3) des Koordinatensystems, die X-Achse verläuft axial (Abbildung 4) und die Z-Achse coronar. Die genaue Bestimmung der AC-PC-Linie in allen drei Ebenen ist aufwendig und kann durch individuelle anatomische Besonderheiten, Artefakte oder Kopfneigung des Patienten während der MRT-Untersuchung erschwert sein. Nachdem die AC-PC-Linie positioniert wurde, erfolgte die Ausmessung der Breite des dritten Ventrikels. Die Breite des dritten Ventrikels wurde in der Mitte auf Höhe der AC-PC Linie gemessen. Die AC-PC Linie und Breite des dritten Ventrikels wurden in Millimeter (mm) gemessen.

Für die dreidimensionale Lokalisation der aktiven Elektrodenkontakte wurde zuerst, entsprechend der Elektrodendicke, eine neue 1.2mm breite Trajektorie in die Mitte des Elektrodenartefaktes platziert (Pinsker et al., 2008a). Der erste Elektrodenkontakt wurde 1,5mm proximal vom Ende des Elektrodenartefaktes gesetzt, jeder weiterer Kontakt 2mm proximal entlang der Trajektorie und immer mittig. Es wurden Koordinaten aller Elektrodenkontakte erfasst. Dann wurden die Koordinaten der aktiven Kontakte ausgesucht und ausgewertet. Die Koordinaten werden mit einer Software errechnet und sind in Bezug auf die Mitte der AC-PC Linie auf der X-, Y- und Z-Achse angegeben. Bei der bipolaren Stimulation wurde nur die Kathode berücksichtigt.

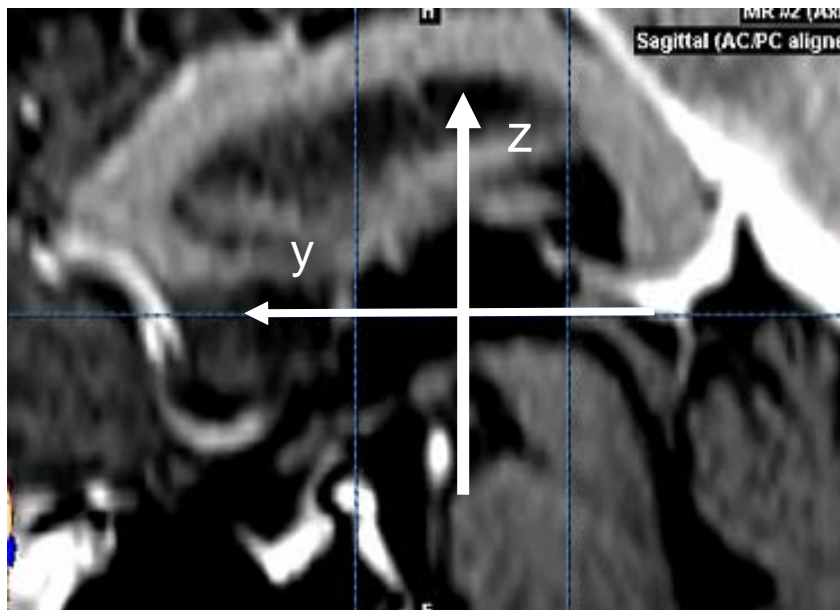


Abbildung 3: Beispiel der Erstellung des Koordinatensystems für die Bestimmung der Elektrodenlage, postoperative MRT-Kontrolle, sagittale Schichtsführung.

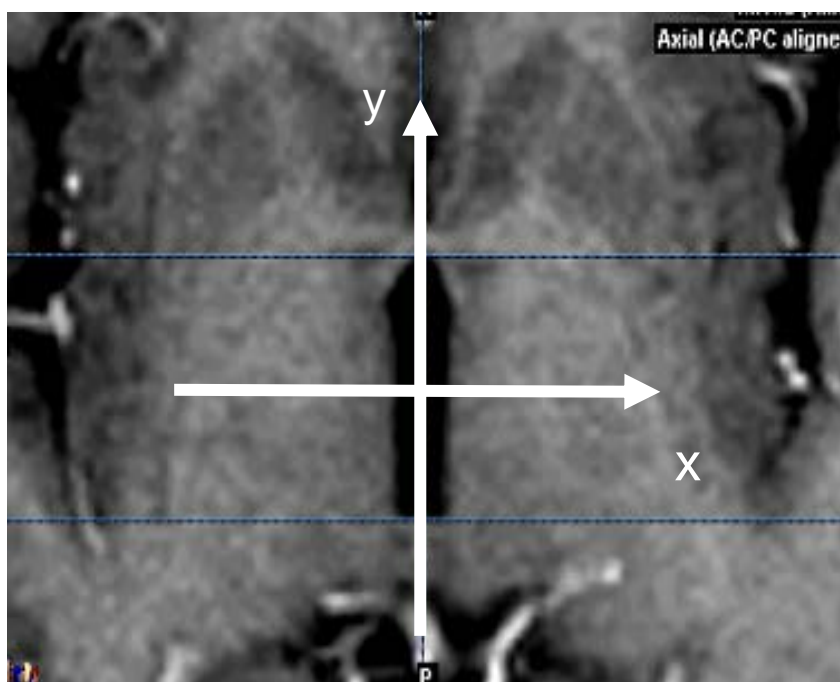


Abbildung 4: Beispiel der Erstellung des Koordinatensystems für die Bestimmung der Elektrodenlage, postoperative MRT-Kontrolle, axiale Schichtsführung.



Abbildung 5: Präoperative Planung der Trajektorie für die THS Elektrode mittels Software iPlan 2.6 (BrainLab, Feldkirchen, Deutschland)

2.6 Batteriehaltbarkeit von Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation

Aus der Patientenakte wurde die Batteriehaltbarkeit von Impulsgeneratoren (IPG-Haltbarkeit) in Jahren, Monaten und Tagen im Gesamtkollektiv und in jeweiligen Diagnosegruppen erfasst und ausgewertet. Zwischen der THS-OP und dem untersuchten Zeitpunkt wurde bei einigen Patienten der Impulsgenerator ausgetauscht. Bei diesen Patienten wurde die IPG-Haltbarkeit von den Austauschgeräten ebenfalls untersucht. Es erfolgte eine Unterteilung in erstimplantierte und ausgetauschte Geräte.

2.7 Auswertungen

Die IPG-Haltbarkeit wurde sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die einzelnen Diagnosegruppen erfasst und die Ergebnisse auf Unterschiede miteinander verglichen. Weiterhin wurde untersucht, ob Zusammenhänge zwischen der IPG-Haltbarkeit und allen erhobenen Daten aus der Patientenhistorie, intra- und postoperativen Werten bestehen.

2.8 Statistische Auswertungen

Statistische Auswertungen erfolgten in Absprache mit dem Institut für Statistik und Ökonometrie des Christian-Albrechts Universität zu Kiel.

Für die initiale Datenbank und deskriptive Statistik wurde die Software Excel, Microsoft Office 2003-2007 (Microsoft Inc., Seattle, USA) verwendet, für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) benutzt.

Die Prüfung auf die Normalverteilung der IPG-Haltbarkeit erfolgte mit dem Shapiro-Wilk Test. Für den Gruppenvergleich wurde der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney und die Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse angewendet. Um Zusammenhänge zwischen den erhobenen Daten und der IPG-Haltbarkeit zu ermitteln, wurden Korrelationsanalysen nach Spearman durchgeführt. Eine statistische Signifikanz wurde bei p-Werten $<0,05$ angesehen, die Korrelationsstärke wurde durch Korrelationskoeffizient $>0,3$ bestimmt. Zur Auswertung wurden nur vollständige Datensätze verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientendaten

Von Januar 2008 bis Dezember 2009 wurden in der neurochirurgischen Klinik des UK-SH, Campus Kiel, 82 Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation bei 82 Patienten ausgetauscht. 4 Patienten hatten sich der THS-OP in einem anderen Zentrum unterzogen und wurden somit von der Untersuchung ausgeschlossen. Es konnten Daten von 78 Patienten ausgewertet werden.

Indikationen für die THS waren Morbus Parkinson (50 Patienten), Dystonie (18 Patienten) und Tremor (10 Patienten). Bei den Tremorpatienten hatten 4 Patienten einen essentiellen Tremor (ET), 4 Patienten einen Tremor bei multipler Sklerose (MS), 1 Patient einen angeborenen Tremor unklarer Genese und 1 Patient einen traumatisch bedingten Tremor nach Verkehrsunfall.

Die allgemeinen Patientendaten und Zielpunkte für die tiefe Hirnstimulation sind in der Tabelle 2 dargestellt.

	Gesamtkollektiv 78 Patienten	Parkinson 50 Patienten	Dystonie 18 Patienten	Tremor 10 Patienten
Alter bei THS-OP (Jahre)	55,6±14,8 (9,2-78)	59,6±7,9 (42,9-75,7)	46,1±21,9 (9,2-72,8)	52,5±18,5 (27,9-78,0)
Geschlecht				
Frauen	31 (39,7%)	16 (32%)	8 (10%)	5 (50%)
Männer	47 (60,3%)	34 (68%)	8 (10%)	5 (50%)
Erkrankungsdauer (Jahre)	14,4±8,9 (2-68)	14,0±4,1 (6-26)	12,3±9,8 (2-46)	20,4±18,3 (7-68)
Zielpunkte		49 STN / 1GPi	GPi	VIM
Stimulation				
bilateral	78 (95%)	50 (100%)	17 (94%)	7 (70%)
unilateral	4 (5%)	0	1 (6%)	3 (30%)

Tabelle 2: Mittelwerte, Standardabweichung und Streubereich für Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Anteil bi- und unilateraler Stimulation, Zielpunkte der tiefen Hirnstimulation im untersuchten Gesamtkollektiv und in den einzelnen Diagnosegruppen.

3.2 Intraoperativ erhobene Daten

3.2.1 Anzahl verwendeter Mikroelektroden

Die für die Mikroelektrodenableitungen und Teststimulation verwendete prozentuelle Anzahl von Mikroelektroden ist in der Abbildung 6 dargestellt. Von 78 untersuchten Patienten wurden für beide Hemisphären bei 49% 5 Mikroelektroden, bei 36% 4 Mikroelektroden, bei 8% 3 Mikroelektroden, bei 2% 2 Mikroelektroden und bei 5% 1 Mikroelektrode verwendet. Zusammenfassend wurden bei 93% der Eingriffe 3 oder mehr Mikroelektroden verwendet und konnte somit ein dreidimensionaler Überblick über das Zielgebiet entstehen.

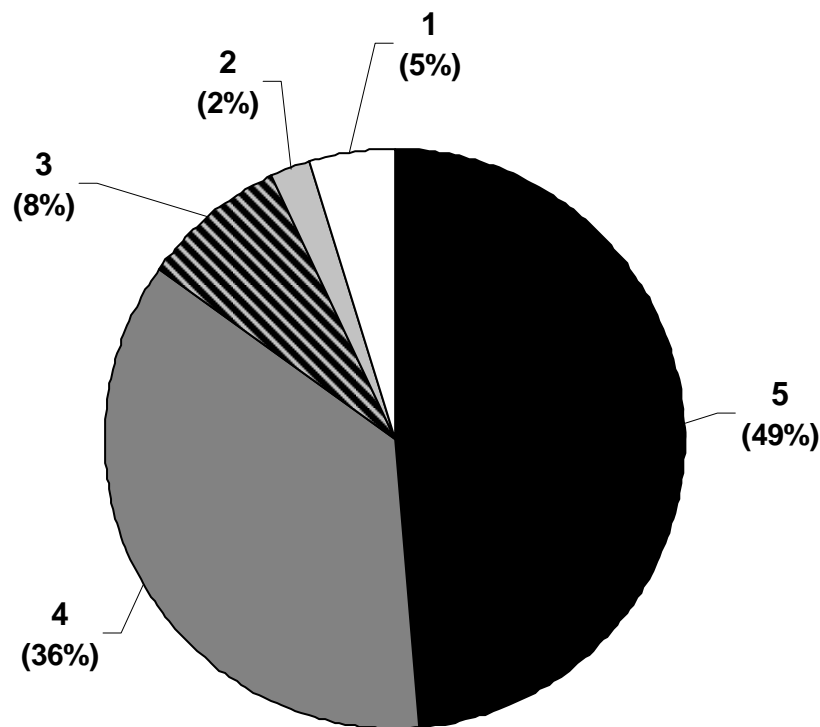


Abbildung 6: Prozentuelle Anzahl verwendeter Mikroelektroden für die Teststimulation im Gesamtkollektiv für beide Hemisphären.

3.2.2 Verwendete Trajekte

Nach den Mikroelektrodenableitungen und Teststimulationen wurden die in der Abbildung 7 dargestellten Trajekte für die Implantation der permanenten Elektroden verwendet.

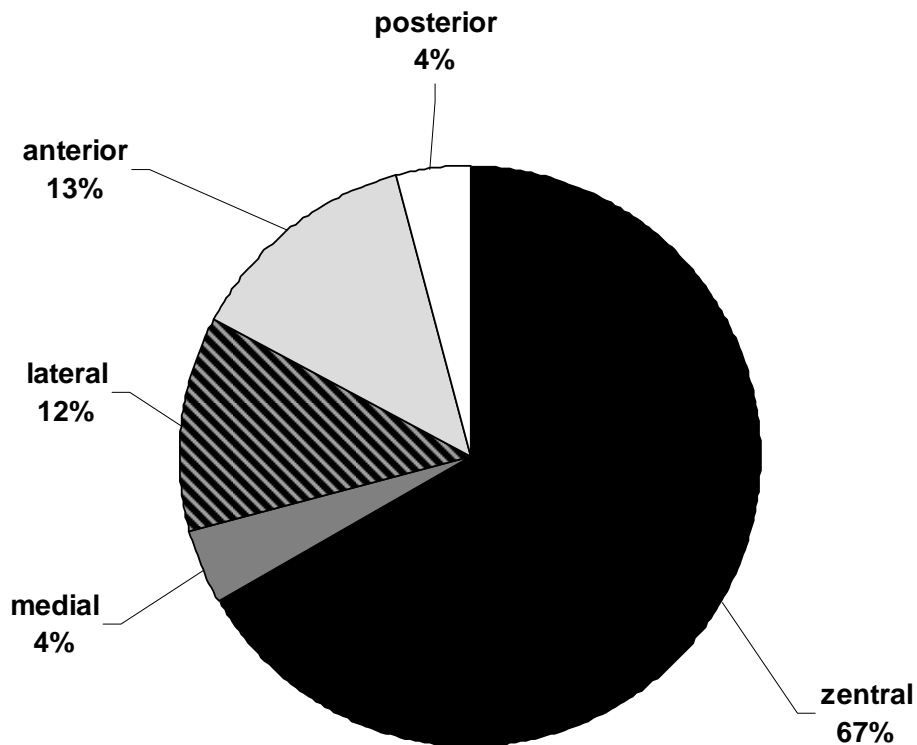


Abbildung 7: Anteil in Prozent verwendeter Trajekte für die Implantation der permanenten Elektroden im Gesamtkollektiv in beiden Hemisphären.

Zusammenfassend wurden 67% der permanenten Elektroden zentral und 33% dezentral implantiert.

3.2.3. Intraoperativer Stimulationseffekt

Im Gesamtkollektiv fehlten Daten der intraoperativen Stimulation von 11 (14%) Patienten, davon 8 Parkinson-, 2 Dystonie- und 1 Tremorpatienten.

3.2.3.1. Parkinsonpatienten

Der Mittelwert der Rigorreduktion während der intraoperativen Teststimulation mit Mikroelektroden auf dem später verwendeten Trajekt liegt bei $78 \pm 16\%$. Mit der Stimulation zwischen 1 und 2mA konnte bei 9 Patienten eine vollständige Rigorreduktion und bei 10 Patienten eine submaximale Rigorreduktion von 90-95% zwischen 1,3 und 2mA erreicht werden. Bei einem Patienten konnte mit 0,5mA eine Rigorreduktion von 80% beobachtet werden. Der geringste Stimulationseffekt liegt bei 20% mit der Stimulation von 1,5mA.

3.2.3.2 Dystoniepatienten

In unserem Zentrum werden Mikroelektroden bei Dystoniepatienten in Vollnarkose eingeführt, Daten des intraoperativen Stimulationseffektes wurden somit nicht erhoben.

3.2.3.3 Tremorpatienten

Sieben Tremorpatienten unterzogen sich einer bilateralen THS und drei einer unilateralen. Der Mittelwert der intraoperativ erreichten Tremorreduktion während der Teststimulation mit Mikroelektroden auf dem später verwendeten Trajekt liegt bei $70\pm 21\%$.

3.2.4 Intraoperativ getestete Nebenwirkungen

3.2.4.1 Intraoperativ getestete Nebenwirkungen mit Mikroelektroden

3.2.4.1.1 Parkinsonpatienten

Während der Teststimulation mit Mikroelektroden auf dem später verwendeten Trajekt sind im Mittel bei $3,27\pm 1,2\text{mA}$ (Streubereich von 1,0 bis 4,0mA) Nebenwirkungen aufgetreten.

Die Anzahl und Art der Nebenwirkungen für beide Hemisphären sind wie folgt aufgelistet:

- Muskelkontraktionen im Gesichtsbereich	8
- Muskelkontraktionen der Hand	8
- Parästhesien der Hand	4
- Muskelkontraktionen des Unterschenkel	1
- Dyskinesien	6
- Dysarthrie	7
- Unwohlsein	1
- Blickdeviation	6
- Bulbusdeviation	1
- Mydriasis	1

Keine Nebenwirkungen sind bei 19 Patienten bis $3,76\pm 0,62\text{mA}$ (Streubereich von 2,4 bis 5,0mA) aufgetreten.

3.2.4.1.2 Dystonienpatienten

Während der Teststimulation mit Mikroelektroden auf dem später verwendeten Trajekt sind Nebenwirkungen im Mittel bei $3,54 \pm 1,36 \text{mA}$ (Streubereich von 2,0 bis 6,0mA) aufgetreten.

Die Anzahl und Art der Nebenwirkungen sind für beide Hemisphären wie folgt aufgelistet:

- | | |
|------------------------------------|----|
| - Kontraktionen der Hand | 13 |
| - Kontraktionen im Gesichtsbereich | 7 |

Bei 4 Patienten sind keine Nebenwirkungen bis $5,25 \pm 1,17 \text{mA}$ (Streubereich von 3,5 bis 10,0mA) aufgetreten.

3.2.4.1.3 Tremorpatienten

Während der Teststimulation mit Mikroelektroden auf dem später verwendeten Trajekt sind im Mittel bei $2,5 \pm 0,7 \text{mA}$ (Streubereich von 1,5 bis 4,0mA) Nebenwirkungen aufgetreten. Die Anzahl und Art der Nebenwirkungen für beide Hemisphären sind wie folgt aufgelistet:

- | | |
|------------------------------------|---|
| - Dysarthrie | 6 |
| - Doppelbilder | 1 |
| - Kontraktionen im Gesichtsbereich | 1 |
| - Verschwommensehen | 1 |

Bei 3 Patienten sind keine Nebenwirkungen bis $3,9 \pm 1,2 \text{mA}$ (Streubereich von 2,0 bis 5,0mA) aufgetreten.

3.2.4.2 Intraoperativ getestete Nebenwirkungen mit permanenten Elektroden

3.2.4.2.1 Parkinsonpatienten

Während der Stimulation mit den permanenten Elektroden sind Nebenwirkungen im Mittel bei $3,1 \pm 0,75 \text{mA}$ (Streubereich von 1,7 bis 4,0mA) aufgetreten. Die Anzahl und Art der Nebenwirkungen sind für beide Hemisphären wie folgt aufgelistet:

- | | |
|------------------------------------|---|
| - Blickdeviation | 3 |
| - Doppelbilder | 2 |
| - Kontraktionen im Gesichtsbereich | 3 |

- | | |
|-----------------------|---|
| - Kribbelparästhesien | 2 |
| - Dysarthrie | 4 |

Bei 22 Patienten sind keine Nebenwirkungen bis $3,96 \pm 0,47 \text{mA}$ (Streubereich von 2,5 bis 5,0mA) aufgetreten.

3.2.4.2.2 Dystoniepatienten

Während der intraoperativen Stimulation mit permanenten Elektroden sind Nebenwirkungen im Mittel bei $5,57 \pm 2,5 \text{mA}$ (Streubereich von 1,5 bis 6,5mA) aufgetreten. Die Anzahl und Art der Nebenwirkungen sind für beide Hemisphären wie folgt aufgelistet:

- | | |
|------------------------------------|----|
| - Kontraktionen der Hand | 10 |
| - Kontraktionen im Gesichtsbereich | 5 |

Bei 4 Patienten sind keine Nebenwirkungen bis $5,87 \pm 2,9 \text{mA}$ (Streubereich von 4,0 bis 10mA) aufgetreten.

3.2.4.2.3 Tremorpatienten

Während der Stimulation mit permanenten Elektroden sind Nebenwirkungen im Mittel bei $2,56 \pm 0,49 \text{mA}$ (Streubereich 2,0 bis 4,0mA) aufgetreten. Die Anzahl und Art der Nebenwirkungen sind für beide Hemisphären wie folgt aufgelistet:

- | | |
|------------------------------------|---|
| - Parästhesien der Hand | 2 |
| - Kontraktionen im Gesichtsbereich | 2 |
| - Dysarthrie | 2 |
| - Blickdeviation | 1 |
| - Schwindel | 1 |

Bei 3 Patienten sind keine Nebenwirkungen bei $3,26 \pm 0,87 \text{mA}$ (Streubereich von 2,3 bis 4,0mA) aufgetreten.

3.3 Postoperativ erhobene Daten

3.3.1 Aktive Elektrodenkontakte

Datenlücken bei der Erfassung der aktiven Elektrodenkontakte und der Stimulationsparameter sind in der Tabelle 3 dargestellt.

	3-6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate postoperativ
Gesamtkollektiv	0	2 (3%)	13 (17%)
Parkinson	0	0	6 (12%)
Dystonie	0	0	4 (22%)
Tremor	0	2 (20%)	3 (30%)

Tabelle 3: Fehlende Daten der aktiven Elektrodenkontakte und der Stimulationsparameter im Gesamtkollektiv und einzelnen Diagnosegruppen 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP. 0- alle Daten sind vorhanden.

Die postoperativ eingestellten aktiven Elektrodenkontakte für die tiefe Hirnstimulation für die jeweiligen Zielpunkte des untersuchten Kollektivs sind in Abbildungen 8, 9 und 10 dargestellt. Elektrodenkontakte 0 bis 3 sind einheitlich für die rechte Hemisphäre und 4 bis 7 für die linke Hemisphäre. Während der bipolaren Stimulation funktioniert ein weiterer Elektrodenkontakt als Anode, der nicht als aktiver Kontakt ausgewertet wurde. Bei der monopolaren Stimulation funktioniert ein Elektrodenkontakt als Kathode und das Gehäuse als Anode. Bei wenigen monopolar stimulierten Patienten wurden 2 aktive Elektrodenkontakte verwendet. Bei diesen Patienten wurden beide Elektrodenkontakte ausgewertet.

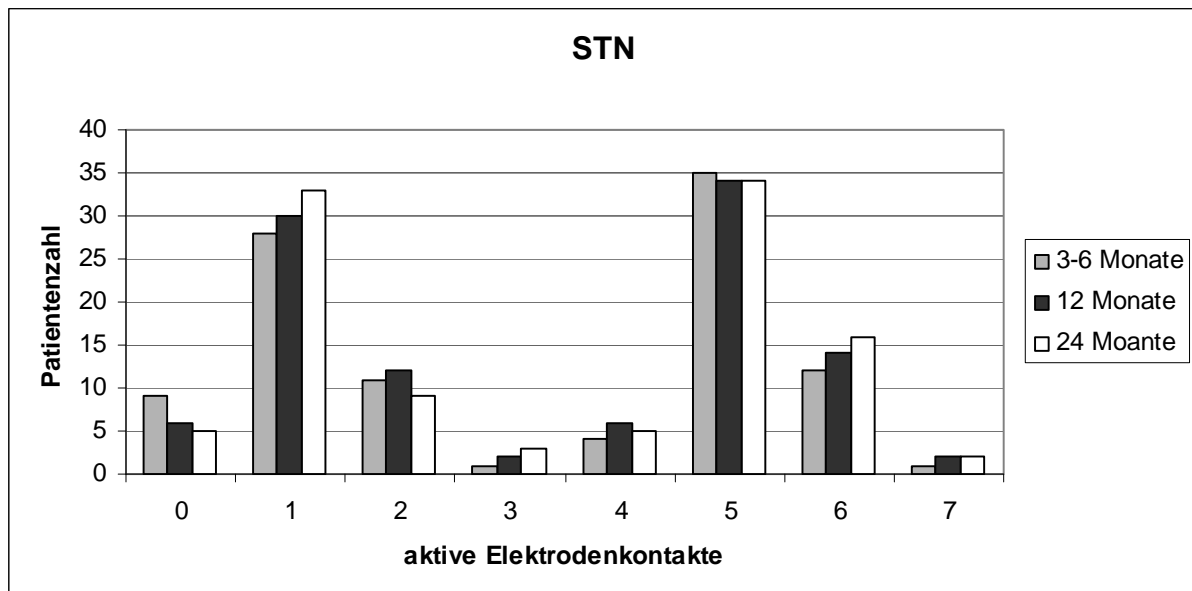


Abbildung 8: Auswertung der aktiven Elektrodenkontakte Stimulation des Nucleus subthalamicus (STN), 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP.

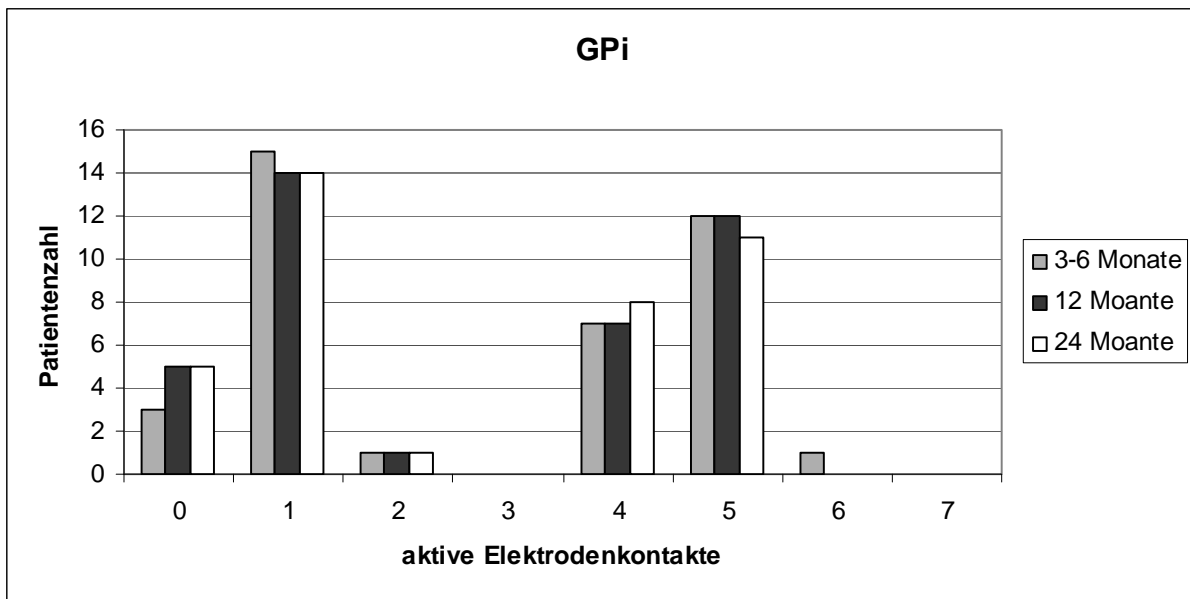


Abbildung 9: Auswertung der aktiven Elektrodenkontakte Stimulation des Globus pallidus internus (GPi) 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP.

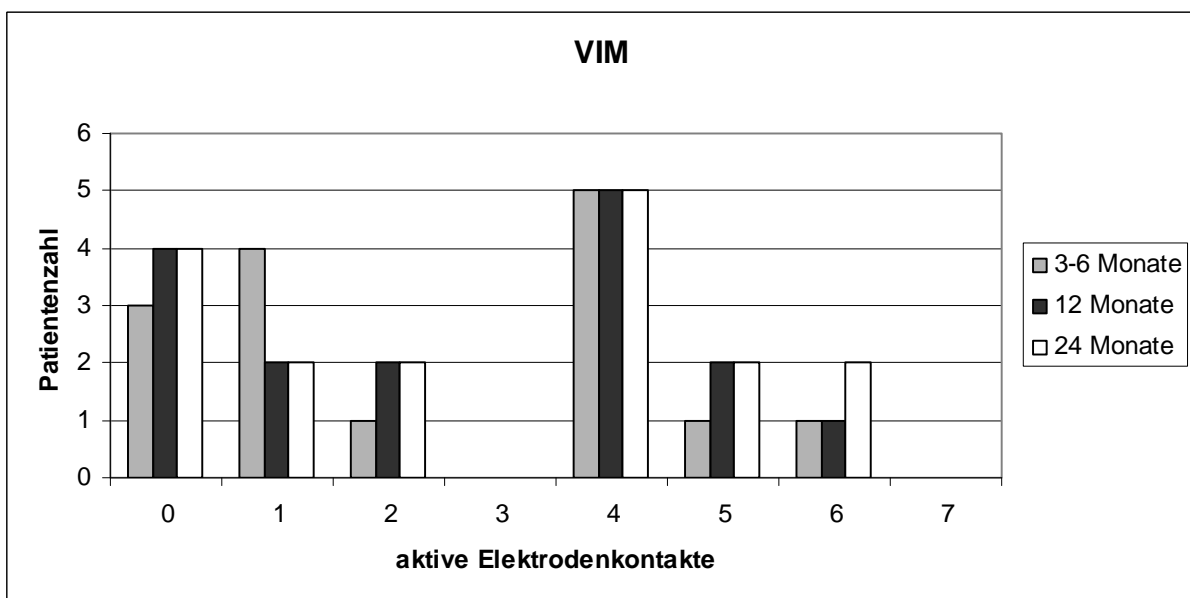


Abbildung 10: Auswertung der aktiven Elektrodenkontakte Stimulation des Nucleus ventralis intermedius thalami (VIM) 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP.

Für die STN- und GPi-Stimulation wurden am häufigsten Elektrodenkontakte Nummer 1 und 5 verwendet. Das ist jeweils der zweite Kontakt von distal. Für die STN-Stimulation wurde zweithäufig Elektrodenkontakt Nummer 2 und 6 verwendet (siehe Abbildung 8), also für beide Hemisphären ein weiter proximal liegender Elektrodenkontakt. Für die GPi-Stimulation wurde zweithäufig Elektrodenkontakt Nummer 0 und 4 für beide Hemisphären verwendet, also ein distal liegender Elektrodenkontakt (siehe Abbildung 9).

Bei Tremorpatienten (VIM-Stimulation) wurden am häufigsten Elektrodenkontakte 0 und 4 eingestellt.

In den Tabellen 4, 5 und 6 sind weitere Parameter der aktiven Elektrodenkontakte am jeweiligen Stimulationsort dargestellt. Ausgewertet wurde die Polarität für die jeweils rechte und linke Hemisphäre, Wechsel der aktiven Elektrodenkontakte und Patientenzahl bei denen 2 aktive Elektrodenkontakte verwendet wurden.

	Polarität				Wechsel aktiver Elektrodenkontakte	Zwei aktive Elektrodenkontakte	
	RH		LH			RH	LH
	mono	bi	mono	bi			
3-6 Monate	45	4	46	3	entfällt	0	4
12 Monate	47	2	46	3	20	1	6
24 Monate	42	1	42	1	5	0	5

Tabelle 4: STN-Stimulation 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP. Darstellung der Polarität, Stimulation mit zwei aktiven Elektrodenkontakten und des Wechsel aktiver Elektrodenkontakte und. *RH*- rechte Hemisphäre, *LH*- linke Hemisphäre, *mono*- monopolare Stimulation, *bi*- bipolare Stimulation.

	Polarität				Wechsel aktiver Elektrodenkontakte	Zwei aktive Elektrodenkontakte	
	RH		LH			RH	LH
	mono	bi	mono	bi			
3-6 Monate	18	1	18	0	entfällt	2	2
12 Monate	18	1	18	0	3	3	1
24 Monate	15	0	14	1	6	1	0

Tabelle 5: GPi-Stimulation 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP. Darstellung der Polarität, Stimulation mit zwei aktiven Elektrodenkontakten und des Wechsel aktiver Elektrodenkontakte. *RH* -rechte Hemisphäre, *LH*-linke Hemisphäre, *mono*- monopolare Stimulation, *bi*- bipolare Stimulation.

	Polarität				Wechsel aktiver Elektrodenkontakte	Zwei aktive Elektrodenkontakte	
	RH		LH			RH	LH
	mono	bi	mono	bi			
3-6 Monate	9	0	6	2	entfällt	3	1
12 Monate	7	0	5	2	4	1	1
24 Monate	6	0	4	2	0	1	1

Tabelle 6: VIM-Stimulation 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP. Darstellung der Polarität, Stimulation mit zwei aktiven Elektrodenkontakten und des Wechsel aktiver Elektrodenkontakte. *RH*- rechte Hemisphäre, *LH*- linke Hemisphäre, *mono*- monopolare Stimulation, *bi*- bipolare Stimulation.

3.3.2 Stimulationsparameter

Die Stimulationsparameter im Gesamtkollektiv und in jeweiligen Diagnosegruppen sind in den Tabellen 7, 8, 9 und 10 dargestellt. Dargestellt sind Mittelwerte für beide Hemisphären.

	Amplitude (V)	Impulsbreite (μ S)	Frequenz (Hz)
3-6 Monate postoperativ	3,29 \pm 0,81	73 \pm 25	155 \pm 26
12 Monate postoperativ	3,55 \pm 0,86	74 \pm 25	163 \pm 28
24 Monate postoperativ	3,63 \pm 0,77	74 \pm 26	173 \pm 28

Tabelle 7: Mittelwerte und Standardabweichung der Stimulationsparameter im Gesamtkollektiv 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP.

	Amplitude (V)	Impulsbreite (μ S)	Frequenz (Hz)
3-6 Monate postoperativ	3,26 \pm 0,69	61 \pm 5	153 \pm 27
12 Monate postoperativ	3,47 \pm 0,72	62 \pm 8	162 \pm 30
24 Monate postoperativ	3,59 \pm 0,71	61 \pm 6	172 \pm 31

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichung der Stimulationsparameter, STN-Stimulation 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP.

	Amplitude (V)	Impulsbreite (μ S)	Frequenz (Hz)
3-6 Monate postoperativ	3,51 \pm 0,79	111 \pm 24	163 \pm 23
12 Monate postoperativ	3,95 \pm 0,95	109 \pm 26	164 \pm 24
24 Monate postoperativ	3,74 \pm 0,95	111 \pm 30	175 \pm 13

Tabelle 9: Mittelwerte mit Standardabweichung der Stimulationsparameter, GPi-Stimulation 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP.

	Amplitude (V)	Impulsbreite (μ S)	Frequenz (Hz)
3-6 Monate postoperativ	3,02 \pm 1,33	62 \pm 7	151 \pm 24
12 Monate postoperativ	3,07 \pm 1,12	66 \pm 13	168 \pm 31
24 Monate postoperativ	3,62 \pm 0,73	78 \pm 15	174 \pm 29

Tabelle 10: Mittelwerte mit Standardabweichung der Stimulationsparameter, VIM-Stimulation 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP.

3.3.3 Stimulationseffekt

Bei der Auswertung der motorischen Beurteilungsskalas und des Stimulationseffektes konnten nicht alle Daten erfasst werden. Die Anzahl fehlender Daten ist in der Tabelle 11 dargestellt.

	präoperativ	3-6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate postoperativ
Gesamtkollektiv	2 (3%)	9 (12%)	25 (32%)	35 (45%)
UPDRS III	0	1 (2%)	11 (22%)	16 (32%)
BFMDRS	2 (11%)	6 (30%)	10 (56%)	11 (61%)
ETRS	0	2 (10%)	4 (40%)	8 (80%)

Tabelle 11: Fehlende Daten bei den motorischen Beurteilungsskalas im Gesamtkollektiv und in jeweiligen Diagnosegruppen, 0- alle Daten standen zur Verfügung.

Die Veränderungen bei den motorischen Beurteilungsskalas, der Stimulationseffekt im Gesamtkollektiv und in jeweiligen Diagnosegruppen sind in der Tabelle 12 dargestellt.

	präoperativ	3-6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate postoperativ
Stimulationseffekt im Gesamtkollektiv (Prozent)		63,0±21,1 %	62,0±23,4 %	61,7±18,0 %
UPDRS III (Punkte)	45,3±14,2	14,7±9,9	14,4±8,2	15,5±6,7
Stimulationseffekt (Prozent)		68,1±15,1 %	67,8±16,8 %	64,3±15,6 %
BFMDRS (Punkte)	53,9±39,1	22,3±20,1	25,2±29,6	36,0±26,3
Stimulationseffekt (Prozent)		55,6±26,7 %	35,0±33,9 %	59,5±20,8 %
ETRS (Punkte)	66,5±23,3	41,1±29,1	23,5±13,7	33,0±18,4
Stimulationseffekt (Prozent)		42,0±30,0 %	60,6±23,2 %	25,6±10,9 %

Tabelle 12: Mittelwerte und Standardabweichungen der maximal erreichten Werte bei den motorischen Beurteilungsskalas (auch präoperativ) und der Stimulationseffekt in Prozent 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP.

Bei 27 (35%) von 78 untersuchten Patienten konnte der Stimulationseffekt vollständig ausgewertet werden. Es handelt sich um 27 Parkinsonpatienten die alle bilateral im STN stimuliert wurden. Die Veränderungen des UPDRS III und des Stimulationseffektes sind in der Tabelle 13 und in der Abbildung 11 vorgestellt.

	präoperativ	3-6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate Postoperativ
UPDRS III (Punkte)	47,9±14,7	16,1±12,1	13,4±6,9	15,7±7,4
Stimulationseffekt (Prozent)		67,1±17,9 %	70,1±16,6 %	66,1±14,8 %

Tabelle 13: Mittelwerte und Standardabweichungen des UPDRS III und des Stimulationseffektes von 27 Parkinsonpatienten vor und nach der THS-OP bei den Nachsorgeuntersuchungen 3-6, 12 und 24 Monate postoperativ. Der präoperative Ausgangswert ist im „OFF“ (ohne Medikamente) und die postoperativen Werte sind im „ON/ON“ Zustand (mit eingeschaltetem IPG und Fortführung der Medikation) untersucht.

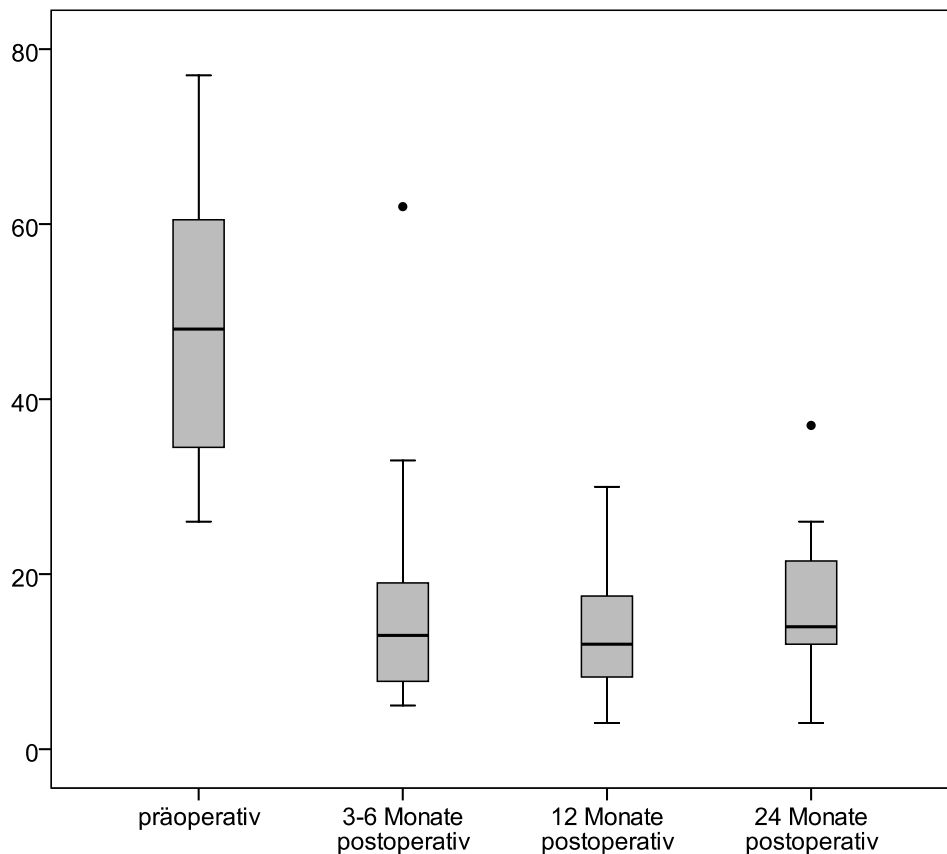


Abbildung 11: UPDRS III Veränderung von 27 Parkinsonpatienten vor und nach der THS-OP bei den Nachsorgeuntersuchungen 3-6, 12 und 24 Monate postoperativ. Der präoperative Ausgangswert ist im „OFF“ (ohne Medikamente) und die postoperativen Werte sind im „ON/ON“ Zustand (mit eingeschaltetem IPG und Fortführung der Medikation) ausgewertet.

3.4 Dreidimensionale Positionsbestimmung der aktiven Elektrodenkontakte

Von 78 untersuchten Patienten standen 72 postoperativen MRT -Bilder zur Verfügung.

Der Mittelwert und die Standardabweichung der AC-PC Linie im untersuchten Gesamtkollektiv beträgt $25,1 \pm 1,7$ mm, die Breite des dritten Ventrikels liegt bei $5,6 \pm 2,5$ mm.

Die dreidimensionalen Koordinaten der aktiven Elektrodenkontakte sind in der Tabelle 14 dargestellt.

Stimulationsort	Achse		
	X	Y	Z
STN	12,0±1,2 (9,4-14,9)	-2,1±1,6 (-6,1-2,2)	-2,6±1,9 (-6,2-4,6)
GPI	20,7±1,8 (17,1-25,7)	3,1±1,3 (0,1-5,6)	-2,2±2,0 (-5,6-2,6)
VIM	11,9±1,0 (9,9-13,2)	-5,7±1,3 (-8,0-3,4)	-0,1±1,5 (-2,5-2,3)

Tabelle 14: Mittelwerte, Standardabweichung und Streubereich (in Klammern), Koordinaten der aktiven Elektrodenkontakten für die jeweiligen Zielpunkte.

3.5 Haltbarkeit der Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation

Im untersuchten Gesamtkollektiv wurde die Haltbarkeit von 78 Impulsgeneratoren ausgewertet, davon 73 Geräte vom Typ Kinetra® und 5 vom Typ Soletra®. Bei zwei Parkinsonpatienten wurden zwei Impulsgeneratoren vom Typ Soletra® für die bilaterale THS verwendet. Im untersuchten Zeitraum musste bei beiden Patienten nur ein Gerät ausgetauscht werden. In der Tabelle 15 ist die mittlere IPG-Haltbarkeit in Tagen geschlechtsspezifisch im Gesamtkollektiv und in jeweiligen Diagnosegruppen dargestellt.

	Gesamtkollektiv	Parkinson	Dystonie	Tremor
IPG-Haltbarkeit (Frauen und Männer)	1488±496	1659±455	1060±265	1409±555
IPG-Haltbarkeit bei (Frauen)	1430±407	1621±280	1039±292	1526±487
IPG-Haltbarkeit bei (Männer)	1525±545	1677±520	1081±251	1291±650
Streubereich (Männer und Frauen)	560-3178	937-1574	685-1574	560-2281

Tabelle 15: Mittelwerte, Standardabweichung und Streubereich der IPG-Haltbarkeit in Tagen von 73 Kinetra® und 5 Soletra® Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation geschlechtsspezifisch im Gesamtkollektiv und jeweiligen Diagnosegruppen.

	Gesamtkollektiv	Parkinson	Dystonie	Tremor
IPG-Haltbarkeit	48,5±16,3	54,1±14,9	34,3±8,7	45,9±18,4
Streubereich	18-103	30-103	22-51	18-75

Tabelle 16: IPG-Haltbarkeit in Monaten im Gesamtkollektiv und in jeweiligen Diagnosegruppen.

Abbildung 12 zeigt die IPG-Haltbarkeit in Monaten von 78 untersuchten Impulsgeneratoren in den jeweiligen Diagnosegruppen.

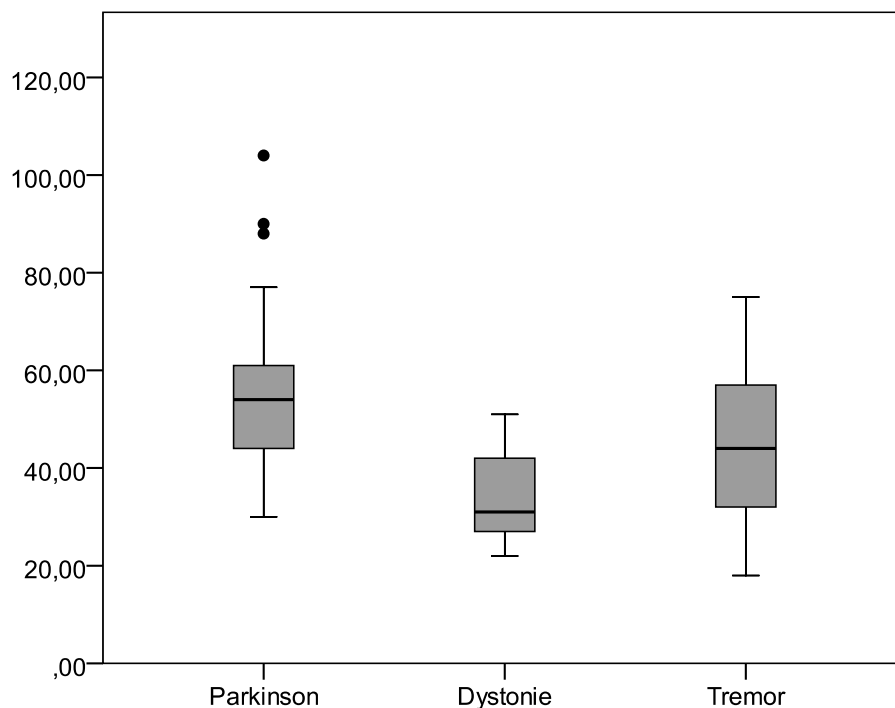


Abbildung 12: IPG-Haltbarkeit in Monaten von Parkinson-, Dystonie- und Tremorpatienten als Boxplot.

Die Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse für Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen zeigte eine asymptotische Signifikanz von $<0,001$. Das bedeutet, dass ein statistischer Unterschied (eine statistische Signifikanz) der IPG-Haltbarkeit zwischen den drei Diagnosegruppen besteht. Der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney ist signifikant beim Vergleich der IPG-Haltbarkeit zwischen Dystonie- und Parkinsonpatienten ($p<0,001$) und nicht signifikant beim Vergleich der IPG-Haltbarkeit zwischen Parkinson- und Tremorpatienten ($p=0,125$) oder Dystonie- und Tremorpatienten ($p=0,062$).

Ein Vergleich der IPG-Haltbarkeit von Impulsgeneratoren vom Typ Kinetra® und Solettra® ist in der Tabelle 17 dargestellt.

	Gesamtkollektiv	Kinetra®	Soletra®
Tage	1488±496	1474±455	1705±974
Monate	48,5±16,3	47,4±14,9	55,4±25,1

Tabelle 17: Mittelwerte und Standardabweichung der IPG-Haltbarkeit von 73 Kinetra® und 5 Soletra® Impulsgeneratoren und im Gesamtkollektiv.

Der Unterschied der Batterielebensdauer zwischen Kinetra® und Soletra® Impulsgeneratoren ist statistisch nicht signifikant (U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney, $p=0,969$). Da in der vorliegenden Arbeit nur 5 Soletra® Geräte ausgewertet wurden, ist die Aussagekraft bezüglich ihrer Batterielebensdauer eingeschränkt.

Bei 15 (19%) von 78 untersuchten Patienten wurde zwischen der THS-OP und dem untersuchten Zeitraum mindestens ein zusätzlicher IPG-Wechsel fällig. Bei 7 Parkinsonpatienten, 6 Dystoniepatienten und 2 Tremorpatienten wurde die IPG-Haltbarkeit des Austauschgerätes ausgewertet. Ein Vergleich der IPG-Haltbarkeit zwischen den erstimplantierten und ausgetauschten Geräten ist in der Tabelle 18 dargestellt.

	erstimplantierte IPG		ausgetauschte IPG	
	Tage	Monate	Tage	Monate
Gesamtkollektiv	1580±479	51,4±15,8	1104±375	35,8±12,4
Parkinson	1711±527	55,7±14,9	1362±360	44,3±12,0
Dystonie	1125±274	36,5±9,0	928±205	30,0±6,8
Tremor	1577±474	51,5±15,7	732±243	23,5±7,8

Tabelle 18: Mittelwerte und Standardabweichung der IPG-Haltbarkeit in Tagen und Monaten von 63 erstimplantierten und 15 ausgetauschten Impulsgeneratoren im Gesamtkollektiv und in jeweiligen Diagnosegruppen.

Wie aus der Tabelle 17 zu entnehmen ist, weisen erstimplantierte Impulsgeneratoren eine längere IPG-Haltbarkeit als die Ausgetauschten aus, was auch der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney bestätigte ($p=0,001$).

Bei 11 von 15 ausgetauschten Geräten war die Batterieerschöpfung ein Grund zum ersten Wechsel, bei 4 anderen Patienten traten Komplikationen auf, die einen IPG-Wechsel notwendig machten. Bei den regulär ausgetauschten Geräten handelt es sich um 2 Soletra® (Stimulationsort VIM rechts und GPi rechts) und 9 Kinetra® Impulsgeneratoren (5 Patienten mit GPi-Stimulation und 4 Patienten mit STN-Stimulation). Bei diesen 11 Patienten liegt die mittlere IPG-Haltbarkeit von den erstimplantierten Geräten bei $39,3 \pm 20,3$ Monaten und von den Austauschgeräten bei $31,3 \pm 12,2$ Monaten. Der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney zeigte hier keine statistische Signifikanz ($p=0,478$).

3.6 Zusammenhänge zwischen den erhobenen Daten und der Haltbarkeit von Impulsgeneratoren

3.6.1 Prüfung auf die Normalverteilung

Die Prüfung der erfassten Daten der IPG-Haltbarkeit auf die Normalverteilung erfolgte mit dem nichtparametrischen Shapiro-Wilk Test. Die Normalverteilung der IPG-Haltbarkeit im Gesamtkollektiv wurde abgelehnt ($p=0,027$), die Daten der IPG-Haltbarkeit wurden als nicht normal verteilt behandelt.

3.6.2 Allgemeine Patientendaten

Das Alter, Geschlecht und die Erkrankungsdauer haben sowohl im Gesamtkollektiv als auch in jeweiligen Diagnosegruppen keine Korrelation mit der IPG-Haltbarkeit erwiesen (Korrelationskoeffizient $<0,3$). Dystoniepatienten weisen eine kürzere IPG-Haltbarkeit als Parkinson- und Tremorpatienten auf. Die Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse zeigte eine asymptotische Signifikanz von $<0,001$ und somit auch die Unterschiede bei der IPG-Haltbarkeit in jeweiligen Diagnosegruppen. Der U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney ist signifikant beim Vergleich der IPG-Haltbarkeit zwischen Dystonie- und Parkinsonpatienten ($p<0,001$) und nicht signifikant beim Vergleich der IPG-Haltbarkeit zwischen Dystonie- und Tremorpatienten ($p=0,062$) oder Parkinson- und Tremorpatienten ($p=0,125$).

3.6.3 Intraoperativ erhobene Daten

Die intraoperative Symptomverbesserung während der Teststimulation hat im untersuchten Kollektiv keine Korrelation mit der IPG-Haltbarkeit erwiesen (Korrelationskoeffizient $<0,3$). Die anderen intraoperativ erhobenen Daten, wie z.B. die Art und die Schwelle (in mA) der intraoperativ aufgetretenen Nebenwirkungen, haben keinen Zusammenhang mit der IPG-Haltbarkeit (Korrelationskoeffizient $<0,3$). Die Gesamtzahl der verwendeten Trajekten während der Mikrostimulation stehen nicht im Zusammenhang mit der IPG-Haltbarkeit (Korrelationskoeffizient $<0,3$). Es gibt ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der IPG-Haltbarkeit und den ausgewählten Trajekten für die Implantation der permanenten Elektroden (Korrelationskoeffizient $<0,3$) bzw. ob ein zentraler oder dezentraler Trajekt verwendet wurde (Korrelationskoeffizient $<0,3$).

Die intraoperativ getestete Symptomverbesserung in Prozent und die Stromstärke in mA bei der die intraoperative Symptomverbesserung getestet wurde, haben keinen Zusammenhang mit den Stimulationsparametern derselben Hemisphäre 3-6, 12 und 24 Monaten postoperativ (Korrelationskoeffizient $<0,3$).

3.6.4 Postoperativ erhobene Daten.

3.6.4.1 Stimulationsparameter

Amplitude, Impulsbreite und Frequenz 3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP korrelieren negativ sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in jeweiligen Diagnosegruppen mit der IPG-Haltbarkeit. Die Übersicht der P-Werte mit den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ist in der Tabelle 16 dargestellt.

		3-6 Monate postoperativ	12 Monate postoperativ	24 Monate postoperativ
Amplitude	Rangkorrelation nach Spearman	-0,471	-0,476	-0,295
	Signifikanz (2-teilig)	<0,001	<0,001	0,017
Impulsbreite	Rangkorrelation nach Spearman	-0,491	-0,506	-0,504
	Signifikanz (2-teilig)	<0,001	<0,001	<0,001
Frequenz	Rangkorrelation nach Spearman	-0,329	-0,382	-0,207
	Signifikanz (2-teilig)	0,003	0,001	0,098

Tabelle 19: Korrelation der Amplitude, Frequenz und Impulsbreite mit der IPG-Haltbarkeit im untersuchten Gesamtkollektiv, Auszug der p-Werte mit den Rangkorrelationskoeffizienten aus der mit der Software SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) erstellten Rangkorrelationen.

3.6.4.2 Stimulationseffekt

In der vorliegenden Arbeit konnte eine positive Korrelation zwischen dem Stimulationseffekt 12 Monate postoperativ und der IPG-Haltbarkeit verzeichnet werden (Korrelationskoeffizient 0,339, $p=0,013$). Das heißt, dass bei Patienten mit besserem Stimulationseffekt die Impulsgeneratoren länger halten. Ausgewertet wurden Daten von 53 Patienten. Der Stimulationseffekt 6 und 24 Monate postoperativ weist keine Korrelation mit der IPG-Haltbarkeit (Korrelationskoeffizient $<0,3$) auf.

Der Stimulationseffekt hat keinen statistischen Zusammenhang mit den Stimulationsparametern. Amplitude, Impulsbreite und Frequenz 3-6 Monate postoperativ korrelieren nicht mit dem Stimulationseffekt 12 Monate postoperativ (Korrelationskoeffizient $<0,3$) und auch die erhobenen Stimulationsparameter 12 Monate postoperativ korrelieren nicht mit dem Stimulationseffekt 24 Monate postoperativ (Korrelationskoeffizient $<0,3$).

3.6.5 Lagekontrolle der Elektroden

Bei der Auswertung dreidimensionaler Position der aktiven Elektrodenkontakte sowohl im untersuchten Gesamtkollektiv als auch in jeweiligen Diagnosegruppen konnte kein statistisch

signifikanter Einfluss auf die IPG-Haltbarkeit nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient $<0,3$). Die euklidische Distanz, also die errechnete Entfernung der aktiven Elektrodenkontakte vom Koordinatenursprung, weist ebenfalls keine Auswirkung auf die IPG-Haltbarkeit auf (Korrelationskoeffizient $<0,3$).

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Haltbarkeit von Impulsgeneratoren

Ein plötzlicher Ausfall des Impulsgenerators für die tiefe Hirnstimulation kann zur akuten Verschlechterung der Symptomatik führen und stellt einen neurologischen (Hariz et al., 2001; Alesch, 2005; Bittar et al., 2005) bzw. einen psychiatrischen (Goodman et al., 2010; Vora et al., 2012) Notfall dar mit der Notwendigkeit der sofortigen Hospitalisierung. Aus diesem Grund ist die Abschätzung der IPG-Haltbarkeit von großer klinischer Bedeutung. Über Programmiergeräte kann der Batteriestatus abgelesen werden, eine genauere Abschätzung der Batteriehaltbarkeit ist aber zurzeit nicht möglich. Seit Februar 2008 gibt es wiederaufladbare Impulsgeneratoren (Activa RC, Fa. Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) auf dem Markt. Die Garantie des Herstellers für die Batteriehaltbarkeit des Activa RC ist auf 9 Jahren begrenzt, die Kosten für das Gerät und der Aufwand für Patienten mit häufigeren Aufladezeiten sind hoch, daher wird der Aktiva RC verhältnismäßig selten implantiert. Zu Beginn der vorliegenden Arbeit gab es keine Studien zur Abschätzung der IPG-Haltbarkeit von batteriebetriebenen Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation.

Zwischenzeitlich hat im May 2012 die Arbeitsgruppe von Montuno, University of Florida, Gainesville, FL, USA, einen Algorithmus zur Abschätzung der Batteriehaltbarkeit der Impulsgeneratoren vom Typ Kinetra®, Soletra®, Activa® PC und SC vorgestellt (Montuno et al., 2013). Die Abschätzung der IPG-Haltbarkeit ist online unter <http://mdc.mbi.ufl.edu/surgery/dbs-battery-estimator> verfügbar. Unter Eingabe von Amplitude (V), Impulsbreite (μ S), Frequenz (Hz), aktiven Elektrodenkontakten mit der Berücksichtigung der Polarität, Nutzungsdauer pro Tag und Anzahl der Nutzungsmonate mit dem gewählten Programmiermodus ist eine Abschätzung der IPG-Haltbarkeit möglich. Die Autoren beschreiben die Berechnung der IPG-Haltbarkeit als eine annähernde Schätzung - die Berechnungsalgorithmen haben vorprogrammierte Fehler und berücksichtigen die klinische Symptomatik nicht (Montuno et al., 2013).

Der weltweit führende Hersteller von Neurostimulationssystemen Firma Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA bietet eine Abschätzung der Batterielebensdauer des Impulsgenerators vom Typ Kinetra®. Anhand einer Formel unter Eingabe der Amplitude (V), Impulsbreite (μ S), Frequenz (Hz), Anzahl aktiver Elektrodenkontakte und dessen Polarität und der täglichen Nutzungsdauer (Stunden) wird der Energieverbrauch berechnet. Je nach

Polarität und Anzahl aktiver Elektrodenkontakte wird der Energieverbrauch mit dem Polkorrekturfaktor multipliziert, daraus ergibt sich ein berichtigter Energieverbrauch. Der berichtigte Energieverbrauch ermöglicht eine annähernde Schätzung der Batterielebensdauer in Monaten anhand einer Graphik (siehe Abbildung 13).

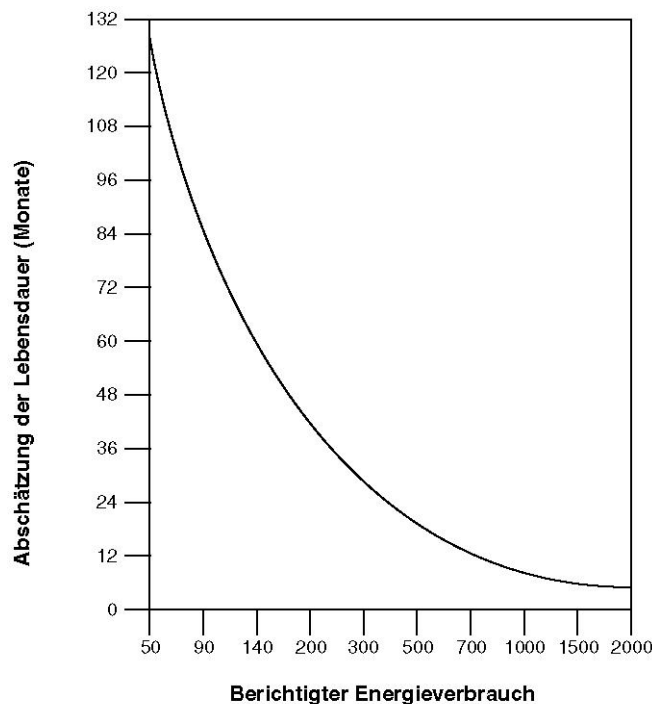


Abbildung 13: Tabelle für die Abschätzung der Batterielebensdauer des Impulsgenerators für die tiefe Hirnstimulation vom Typ Kinetra®, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA.

Die erste Studie über die Batteriehaltbarkeit von implantierbaren Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation wurde 2003 aus der University of Toronto publiziert (Bin-Mahfoodh et al., 2003). Es wurden 109 Patienten mit 163 Impulsgeneratoren für die unilaterale Stimulation vom Typ Itrel® II und Itrel® III (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) ausgewertet. Im untersuchten Zeitraum von Dezember 1993 bis Dezember 2000 mussten nur 14 Impulsgeneratoren ausgetauscht werden, davon 10 bei Parkinsonpatienten und 2 bei Patienten mit ET, wobei bei 2 Patienten jeweils 2 Geräte ausgetauscht werden mussten. Die mittlere IPG-Haltbarkeit von allen ausgetauschten Geräten lag bei 45 Monaten (Streubereich 10 bis 70 Monate). In der vorliegenden Arbeit liegt die mittlere IPG-Haltbarkeit im Gesamtkollektiv bei $48,5 \pm 16,3$ Monaten.

Stewart und Eljamel (2011) untersuchten die errechnete vs. der tatsächlichen Batteriehaltbarkeit von 82 Impulsgeneratoren bei 47 Patienten. Eingeschlossen wurden 51 Kinetra®, 22 Itrel® III, 8 Itrel® II und 1 Synergy® Impulsgeneratoren. Wegen Dokumentationslücken konnten nur 72 Geräte ausgewertet werden. Die Batteriehaltbarkeit

wurde mit einer windowsbasierten Software, ähnlich des NVision der Fa. Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA, berechnet. Es wurden große Diskrepanzen zwischen der errechneten und der tatsächlichen Batteriehaltbarkeit verzeichnet. Die geringsten Unterschiede lagen beim Kinetra® mit der Elektrodenimpedanz vom 510Ohm, bei der Elektrodenimpedanz von 1400Ohm waren die Abweichungen stärker. Eine insgesamt etwas bessere Korrelation zwischen der errechneten und der tatsächlichen Batteriehaltbarkeit wurde bei den Itrel® III Geräten beschrieben. Die Autoren kamen zum Schluss, dass eine Vorhersage der Batteriehaltbarkeit von Impulsgeneratoren mit der zurzeit verfügbaren Software wegen der großen Diskrepanzen mit der Realität nicht möglich ist.

Anheim et al. (2007) untersuchten die Batterielebensdauer des Impulsgenerators vom Typ Itrel® II (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) bei 40 Parkinsonpatienten, die zwischen 1993 und 1997 im STN implantiert wurden. Es wurde eine mittlere IPG-Haltbarkeit von 83 ± 14 Monaten verzeichnet. Zwei Itrel® II Geräte wiesen eine Batterielebensdauer von über 100 Monaten auf. In der vorliegenden Arbeit wurde die höchste IPG-Haltbarkeit von 103 Monaten beim Neurostimulator vom Typ Soletra® ausgewertet.

Ondo et al. (2007) beschreiben die IPG-Haltbarkeit von 122 Neurostimulatoren vom Typ Soletra®, Model 7426 (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) bei 73 Patienten (42 Parkinsonpatienten, 29 Patienten mit ET, 2 Dystoniepatienten und 1 Patient mit multipler Sklerose). Die mittlere IPG-Haltbarkeit lag bei $37,4 \pm 17,3$ (Streubereich 4-93) Monaten. Die mittlere IPG-Haltbarkeit von Geräten, die wegen einer vollständigen Batterieerschöpfung ausgetauscht werden mussten, lag noch niedriger bei $31,7 \pm 14,3$ Monaten. Geräte, die wegen einer beinahe vollständigen Erschöpfung ausgetauscht werden mussten, wiesen eine höhere IPG-Haltbarkeit von $42,9 \pm 19,3$ Monaten auf.

Lumsden et al. (2012) untersuchten die IPG-Haltbarkeit von 76 Impulsgeneratoren (16 Paare Soletra®, 25 Kinetra® und 35 Activa® RC) bei 54 Kindern und Jugendlichen mit primärer und sekundärer Dystonie. Im untersuchten Zeitraum zwischen 2005 und 2010 mussten 22 Impulsgeneratoren bei 15 Patienten ausgetauscht werden. Bei der bilateralen THS mit 2 Soletra® IPG wurden immer beide Geräte ausgetauscht, auch wenn nur bei einem die Batterieerschöpfung festgestellt wurde. Ausgetauscht wurden 12 Kinetra® und 20 Soletra® IPG. Die mittlere IPG-Haltbarkeit lag mit $24,5 \pm 2,9$ (Streubereich 13-39) Monaten deutlich niedriger als in der vorliegenden Arbeit ($34,3 \pm 8,7$ Monate).

Bei Blahak et al. (2011) findet man auch eine kürzere mittlere IPG-Haltbarkeit von $25,1 \pm 10,1$ (Streubereich 16-60) Monaten als in der vorliegenden Arbeit. Untersucht wurden 64 IPG vom Typ Soletra®, die wegen einer vollständigen oder fast vollständigen Batterieerschöpfung bei Dystoniepatienten mit GPi-Stimulation ausgetauscht werden mussten.

4.1.1 Vergleich der Batterielevensdauer zwischen den Soletra® und Kinetra® Impulsgeneratoren

Die bis dato größte Studie über die IPG-Haltbarkeit wurde von Halpern et al. (2011) publiziert. Untersucht wurden 399 Impulsgeneratoren (davon 354 Soletra® und 45 Kinetra®), die zwischen Januar 2001 und Juli 2008 ausgetauscht werden mussten. Es wurde eine höhere mittlere IPG-Haltbarkeit von 248 Soletra® vs. 42 Kinetra® Impulsgeneratoren verzeichnet ($44,3 \pm 11,6$ vs. $36,0 \pm 7,6$ Monate) bei der im Schnitt um 0,2V höher eingestellten Amplitude von Soletra®. Die Prüfung auf die statistische Signifikanz findet man in dieser Arbeit nicht.

Bei Allert et al. (2009) findet man im untersuchten Gesamtkollektiv eine höhere mittlere IPG-Haltbarkeit von Soletra® ($54,8 \pm 20,8$ Monate) im Vergleich zu Kinetra® ($45,3 \pm 14,5$ Monate). Bei Dystoniepatienten ist die Differenz noch höher ($69,3 \pm 26,7$ vs. $38,0 \pm 15,6$ Monate) und bei Tremorpatienten ist die Differenz niedriger ($59,3 \pm 13,7$ vs. $53,5 \pm 6,5$ Monate). Die Prüfung auf statistische Signifikanz findet man in dieser Arbeit nicht.

Lumsden et al. (2012) fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied der IPG-Haltbarkeit bei der Auswertung von 12 Kinetra® und 10 Soletra® Impulsgeneratoren (22,5 vs. 26,7 Monaten, $p=0,15$).

In der vorliegenden Arbeit weisen Impulsgeneratoren vom Typ Soletra® eine höhere Batterielevensdauer als Kinetra® ($55,4 \pm 25,1$ vs. $47,4 \pm 14,9$ Monate) auf, die statistisch aber nicht signifikant ist ($p=0,969$). Da nur 5 Soletra® Impulsgeneratoren ausgewertet werden konnten, ist die Aussagekraft bezüglich ihrer Lebensdauer eingeschränkt.

4.1.2 Vergleich der Batterielebensdauer zwischen den erstimplantierten und ausgetauschten Impulsgeneratoren

Lumsden et al. (2012) beschreiben eine kürzere IPG-Haltbarkeit von ausgetauschten Geräten im Vergleich zu den erstimplantierten ($16,7 \pm 1,6$ vs. $28,1 \pm 2,6$ Monate, $p=0,005$). Die Autoren erklären es dadurch, dass nach dem IPG-Wechsel die Stimulationsparameter „reflektorisch“ leicht erhöht wurden.

Auch bei Halpern et al. (2011) finden wir eine kürzere mittlere IPG-Haltbarkeit von ausgetauschten Impulsgeneratoren von Typ Solettra® im Vergleich zu den erstimplantierten:

- erster IPG (249 Geräte) – $44,2 \pm 11,7$ (Streubereich 15-84) Monate
- zweiter IPG (81 Geräte) – $34,2 \pm 10,3$ (Streubereich 10-64) Monate
- dritter IPG (15 Geräte) – $26,3 \pm 9,3$ (Streubereich 9-41) Monate
- vierter IPG (7 Geräte) – $20,3 \pm 4,6$ (Streubereich 12-25) Monate

Die Prüfung auf statistische Signifikanz findet man in dieser Arbeit nicht.

Blahak et al. (2011) fanden dagegen keinen signifikanten Unterschied der IPG-Haltbarkeit zwischen den erstimplantierten und ausgetauschten Geräten ($24,5 \pm 6,2$ vs. $21,3 \pm 3,6$ Monate; $p=0,12$)

In der vorliegenden Arbeit liegt die mittlere Batteriehaltbarkeit von erstimplantierten Geräten höher als die von den ausgetauschten, sowohl im untersuchten Gesamtkollektiv ($51,4 \pm 15,8$ vs. $35,8 \pm 12,4$ Monate, $p=0,001$) als auch in den einzelnen Diagnosengruppen (siehe Ergebnisse Punkt 3.5, Tabelle 17).

4.2 Diskussion der erhobenen Daten und ihren Einfluss auf die Haltbarkeit von Impulsgeneratoren

4.2.1 Diskussion der allgemeinen Patientendaten

Die Erstmanifestation der Parkinsonerkrankung liegt zwischen dem 50en und 60en Lebensjahr. In der vorliegenden Arbeit lag das mittlere Alter der Parkinsonpatienten zum Zeitpunkt der THS-OP bei Männern bei $59,6 \pm 7,6$ Jahren und bei Frauen bei $59,7 \pm 8,7$ Jahren.

Die Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der THS-OP betrug bei männlichen Patienten $14,5 \pm 4,1$ Jahre und bei weiblichen Patientinnen $12,7 \pm 4,1$ Jahre. Das mittlere Alter der Erstmanifestation der Parkinsonerkrankung im untersuchten Patientenkollektiv stimmt mit der Literaturangaben überein (Thümler, 2006). Männer erkrankten ca. 1,5- bis 2-mal häufiger als Frauen, was diese Studie auch bestätigte. Von 50 eingeschlossenen Parkinsonpatienten waren 32% Frauen und 68% Männer.

Das Alter, Geschlecht und die Erkrankungsdauer weisen sowohl im untersuchten Gesamtkollektiv als auch in jeweiligen Diagnosegruppen keinen Zusammenhang mit der IPG-Haltbarkeit auf (Korrelationskoeffizient $<0,3$). Die Kruskal-Wallis-Rangvarianzanalyse zeigte signifikante Unterschiede der IPG-Haltbarkeit zwischen den Diagnosengruppen ($p < 0,001$) des untersuchten Patientenkollektivs. In der vorliegenden Arbeit wurde bei Dystoniepatienten eine kürzere IPG-Haltbarkeit im Vergleich zu den Parkinsonpatienten verzeichnet ($34,3 \pm 8,7$ vs. $54,1 \pm 14,9$ Monate, U-Test nach Wilcoxon-Mann-Whitney, $p < 0,001$).

Eine noch kürzere IPG-Haltbarkeit bei Dystoniepatienten findet man bei Blahak et al. (2011) und Lumsden et al. (2012), wo die Impulsgeneratoren entsprechend im Mittel $25,1 \pm 10,1$ (Streubereich 16-60) und $24,5 \pm 2,9$ (Streubereich 13-39) Monate halten. Eine höhere IPG-Haltbarkeit bei Parkinsonpatienten findet man bei Anheim et al. (2007), wo die Itrel II® Impulsgeneratoren im Mittel 83 ± 14 (Streubereich 40 bis 113) Monate halten.

4.2.2 Diskussion der intraoperativ erhobenen Daten

Eines der Hauptziele der vorliegenden Arbeit ist den möglichen Zusammenhang der intraoperativen Daten, vor allem der Teststimulation, mit der IPG-Haltbarkeit zu analysieren. Die intraoperativ erhobenen Parameter haben im untersuchten Gesamtkollektiv und in jeweiligen Diagnosegruppen keine Korrelation mit der IPG-Haltbarkeit erwiesen. Die intraoperativ getestete Symptomverbesserung, z.B. eine Rigorreduktion bei Parkinsonpatienten, die Stromstärke der Teststimulation in mA, die intraoperativ getesteten Nebenwirkungen, die Anzahl der verwendeten Trajekten für die Teststimulation und die Nummer des verwendeten Trajektes bzw., ob zentrale oder dezentrale Trajekte für die Implantation der permanenten Elektroden verwendet wurden, waren statistisch nicht

signifikant (Korrelationskoeffizient $<0,3$). Zu diesen Ergebnissen finden sich in der Literatur zurzeit keine vergleichbaren Daten.

Durch interindividuelle Gegebenheiten kann der anatomische Zielpunkt von dem neurophysiologischen um einige Millimeter abweichen (Chrastina et al., 2013; Montgomery EB Jr. 2012). Die Anwendung von mehreren Mikroelektroden erlaubt eine präzisere Bestimmung des Zielpunktes (Schlaier et al., 2013), ist aber mit höherer Komplikationsrate verbunden wie z.B. einer intrazerebralen Blutung (Voges et al., 2007; Smith et al., 2014). Wodarg et al. 2013 beschreiben, dass die Operationstechnik einen Einfluss auf den Stimulationseffekt hat. Ob die IPG-Haltbarkeit durch Verwendung von mehreren Mikroelektroden verbessert wird, wäre nur im Vergleich mit anderen Arbeitsgruppen möglich. Leider finden sich in bisher voröffentlichen Studien zur IPG-Haltbarkeit (Bin-Mahfoodh et al., 2003; Anheim et al., 2007; Ondo et al., 2007; Allert et al., 2009; Blahak et al., 2011; Halpern et al., 2011; Stewart und Eljamel 2011; Lumsden et al., 2012) keine Hinweise auf die Operationstechnik der THS, so dass ein Vergleich hier nicht möglich ist. Zu dem möglichen Einfluss der Implantationstechnik auf die IPG-Haltbarkeit findet man zurzeit keine Studien.

4.2.3 Diskussion der postoperativ erhobenen Daten

4.2.3.1 Aktive Elektrodenkontakte

Für die bilaterale STN-Stimulation mit 2 Soletra® Geräten bei 49 Parkinsonpatienten benutzten Anheim et al. (2007) am häufigsten den Elektrodenkontakt Nummer 2 (47%) gefolgt von den Elektrodenkontakten Nummer 3 (27%), 0 (10%) und 1 (8%). Für die bilaterale STN-Stimulation wurde in der vorliegenden Arbeit am häufigsten Elektrodenkontakt Nummer 1 verwendet, gefolgt von der Nummer 2, 0 und 3 (s. Ergebnisse, Abbildung 8).

In der vorliegenden Arbeit wurden bei Dystoniepatienten am häufigsten Elektrodenkontakte Nummer 1 (72%) und 5 (60%) gefolgt von Elektrodenkontakten Nummer 0 (18%) und 4 (35%) verwendet. Wie auch in der vorliegenden Arbeit, wurde bei Isaias et al. (2009) der Elektrodenkontakt Nummer 1 (38%) am häufigsten verwendet, zweithäufigst wurde dagegen

der Elektrodenkontakt Nummer 2 (31%) verwendet, ohne seitlichen Differenzen zwischen der rechten und linken Hemisphäre.

Eine Korrelation zwischen der Nummer der aktiven Elektrodenkontakte und der IPG-Haltbarkeit konnte im untersuchten Patientenkollektiv nicht gefunden werden.

4.2.3.2 Stimulationsparameter

Mehrere Studien (Bin-Mahfoodh et al., 2003; Anheim et al., 2007; Isaias et al., 2009; Blahak et al., 2011) konnten bereits eine starke negative Korrelation zwischen der IPG-Haltbarkeit und dem Energieverbrauch pro Sekunde oder TEED (total electrical energy delivered) belegen. Die TEED wird folgendermaßen berechnet (Koss et al., 2005):

$$\text{TEED} = [(\text{Amplitude}^2 \times \text{Frequenz} \times \text{Impulsbreite}) / \text{Impedanz}] \times 1 \text{ Sekunde}$$

Aus der Gleichung ist zu entnehmen, dass der Energieverbrauch direkt proportional der Amplitude im Quadrat, Frequenz, Impulsbreite und umgekehrt proportional der Impedanz ist. Auch in der vorliegenden Arbeit konnte eine negative Korrelation der Amplitude, Impulsbreite und Frequenz mit der IPG-Haltbarkeit nachgewiesen werden. Die Elektrodenimpedanz wurde in der vorliegenden Arbeit nicht ausgewertet. Die Impedanz eines biologischen Gewebes kann schwanken, abhängig von der Durchblutung, Ionenkonzentration und anderen Faktoren (Montuno et al., 2013). Außerdem beinhaltet die TEED Gleichung nicht die Polarität. Der führende Hersteller der Neurostimulationssysteme, Fa. Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA empfiehlt die Verwendung der bipolaren Stimulation um die Energie zu sparen bzw. die Batteriebensdauer der Impulsgeneratoren zu verlängern. Bei Blahak et al. (2011) finden wir keine Differenz zwischen der bipolaren und monopolaren Stimulation bei der Auswertung der IPG-Haltbarkeit von 64 ausgetauschten Soletra® Impulsgeneratoren bei 20 Dystoniepatienten ($p=0,001$). Es gab aber signifikante Unterschiede bei der Amplitude und TEED zwischen den beiden Gruppen: $4,5 \pm 0,9\text{V}$ vs. $3,7 \pm 0,7\text{V}$ ($p<0,01$) und 584 ± 213 Joule vs. 387 ± 121 Joule ($p<0,01$). Bei vergleichbarer IPG-Haltbarkeit ($24,9 \pm 10,8$ vs. $25,4 \pm 9,0$ Monate, $p=0,76$) war die mittlere Amplitude der bipolar stimulierten Patienten höher ($4,5 \pm 0,9\text{V}$ vs. $3,7 \pm 0,7\text{V}$, $p<0,01$) und die TEED der bipolar stimulierten Patienten um Faktor 1,5 höher (584 ± 213 vs. 337 ± 121 Joule, $p<0,01$). Diese Unterschiede sind möglicherweise durch den nicht linearen Energieverbrauch vom Soletra® zu erklären. Ab einer Amplitude von über

3,7V verdoppelt sich der Energieverbrauch beim Soletra®, Model 7426 (Krauss und Volkmann, 2004). Die meisten bipolar stimulierten Patienten wurden mit der Amplitude über 3,7V eingestellt und die monopolar stimulierten Patienten wurden mit der Amplitude von weniger als 3,7V eingestellt. Aus diesem Grund fanden Blahak et al. (2011) die Formel für die Berechnung der TEED beim Soletra® eingeschränkt anwendbar, zumeist für die monopolare Stimulation. Weitere Limitationen bei der Anwendung dieser Formel findet man bei Fluktuation der Elektrodenimpedanz und der Selbstentladung der Batterie (Montuno et al., 2013). Durch den nichtlinearen Verlauf der Selbstentladung (Montuno et al., 2013) können Veränderungen der Stimulationsparameter unterschiedliche Auswirkungen auf die Batterielebensdauer aufweisen.

In der vorliegenden Arbeit und bei Isaias et al. (2009) wird überwiegend monopolar stimuliert, bei Blahak et al. (2011) werden zwei Drittel der Patienten bipolar stimuliert. Anheim et al. (2007) stimulierten 92% monopolar, 8% zweifach monopolar und 0% bipolar.

Bei Bin-Mahfoodh et al. (2003) finden wir eine kontinuierliche bipolare Stimulation im VIM bei Tremorpatienten. Die Stimulationsparameter wurden relativ hoch eingestellt: die mittlere Amplitude lag bei 5,2V, die mittlere Impulsbreite bei 210µs und die mittlere Frequenz bei 185Hz. Mit 700Ω war die Elektrodenimpedanz verhältnismäßig gering. Parkinsonpatienten wurden zu 45% monopolar und zu 55% bipolar stimuliert. Durch niedrigere Stimulationsparameter (die mittlere Amplitude von 3V, die mittlere Impulsbreite von 90µs und die mittlere Frequenz von 185Hz) und höhere Impedanz (914Ω) war die mittlere TEED bei Parkinsonpatienten deutlich kleiner und die mittlere IPG-Haltbarkeit deutlich höher (47 vs. 21 Monate). Zusammenfassend finden wir eine überwiegend monopolare Stimulation mit niedrigeren Stimulationsparametern und eine bipolare Stimulation mit höheren Stimulationsparametern.

4.2.3.3 Stimulationseffekt

Mehrere Studien bestätigen, dass die Kombination aus der THS mit der Fortführung der medikamentösen Therapie („ON/ON“), der jeweils alleinigen Therapien überlegen ist (Zonenshayn et al., 2004; Timmermann et al., 2008; Williams et al., 2010). Aus diesem Grund wurden in der vorliegenden retrospektiven Untersuchung postoperative Werte der motorischen Ratingscalas im „ON/ON“ Zustand ausgewertet.

Allert et al. (2009) zeigten, dass der nachlassende Stimulationseffekt zum häufigeren IPG-Wechsel in 40% von 42 untersuchten Patienten führte. Nach dem IPG-Wechsel von 56 Impulsgeneratoren wurde bei 11% der Patienten eine Verschlechterung der Symptomatik beobachtet, was durch die Reduktion der Amplitude bzw. Impulsbreite zu erklären ist. Daher empfehlen Allert et al. (2009) das Austauschgerät nach dem IPG-Wechsel mit der zuletzt verwendeten Einstellung zu programmieren, auch wenn die Stimulationsparameter zu hoch erscheinen. Der nachlassende Stimulationseffekt als prädikativer Faktor für den häufigeren IPG-Wechsel ist aufgrund der Ergebnissen der vorliegenden Arbeit ähnlich zu betrachten, wo eine positive Korrelation zwischen dem Stimulationseffekt 12 Monate postoperativ und der IPG-Haltbarkeit verzeichnet werden konnte (Korrelationskoeffizient 0,339, $p=0,013$).

Isaias et al. (2009) zeigten an 30 Dystoniepatienten, dass eine weitere Erhöhung der Stimulationsparameter keine Verbesserung des Stimulationseffektes verursacht. Mit niedrigeren Stimulationsparametern ist ein genauso guter Stimulationseffekt möglich. Bei der Stimulation mit 60Hz und kürzerer Impulsbreite konnte ein genauso guter Stimulationseffekt erzielt werden, wie bei der Stimulation mit 130Hz und etwas größerer Impulsbreite. Bei Patienten mit niedrigeren Stimulationsparametern lag die mittlere IPG-Haltbarkeit aber deutlich höher (48 vs. 24 Monate).

In der vorliegenden Arbeit haben die Stimulationsparameter keinen statistischen Zusammenhang mit dem Stimulationseffekt erwiesen sowohl im Gesamtkollektiv als auch in jeweiligen Diagnosegruppen (Korrelationskoeffizient $<0,3$).

4.2.3.4 Postoperative Kontrolle der aktiven Elektrodenkontakte

Die retrospektive Auswertung der Koordinaten aktiver Elektrodenkontakten hat gezeigt, dass die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung mit der aktuellen Datenlage gut korrelieren (Hamel et al., 2007; Mobin et al., 1999; Pinsker et al., 2008b; Isaias et al., 2011). Die mittlere Position aktiver Elektrodenkontakte bei 49 untersuchten Parkinsonpatienten im STN liegt für die linke Hemisphäre bei $12,3 \pm 1,1$ lateral, $1,8 \pm 1,5$ dorsal und $2,8 \pm 2,1$ caudal im Bezug zur Mitte der AC-PC-Linie. Für die rechte Hemisphäre wurden spiegelbildlich ähnliche Koordinaten bestimmt allerdings im Schnitt um ca. 1mm höherer als auf der linken Seite: $12,1 \pm 1,6$ mm lateral, $1,6 \pm 2,7$ mm dorsal und $1,7 \pm 2,0$ mm caudal der Mitte der AC-PC-Linie.

Auch bei Patienten mit GPi-Stimulation lagen die aktiven Elektrodenkontakte in der linken Hemisphäre im Schnitt um 1mm tiefer als in der rechten Hemisphäre. Bei 19 untersuchten Patienten lag die mittlere Position der aktiven Elektrodenkontakte im GPi für die linke Hemisphäre bei $20,0 \pm 1,1$ lateral, $3,0 \pm 1,2$ ventral und $2,6 \pm 1,8$ caudal der Mitte der AC-PC-Linie. In der rechten Hemisphäre lagen die aktiven Elektrodenkontakte im GPi bei $21,2 \pm 1,8$ lateral, $3,5 \pm 1,2$ ventral und $1,6 \pm 1,8$ caudal der Mitte der AC-PC-Linie. Für die tiefe Hirnstimulation im Nucleus ventralis intermedius werden folgende Koordinaten empfohlen (Sakas und Simpson 2007): 14-15mm lateral, 3-5mm posterior und 0-1mm superior. Im untersuchten Patientenkollektiv weichen die Koordinaten der aktiven Kontakte im VIM leicht ab: $11,8 \pm 1,0$ lateral, $5,7 \pm 1,4$ posterior und $0,2 \pm 1,5$ inferior.

Im untersuchten Gesamtkollektiv und in den einzelnen Diagnosegruppen gibt es keine Korrelation zwischen der IPG-Haltbarkeit und der Lokalisation aktiver Elektrodenkontakte (Korrelationskoeffizient $< 0,3$). Ferner konnte in der vorliegenden Arbeit auch keine Korrelation zwischen der Lokalisation aktiver Elektrodenkontakte und den Stimulationsparametern bzw. dem Stimulationseffekt nachgewiesen werden (Korrelationskoeffizient $< 0,3$).

Auch bei Isaias et al. (2011) finden wir keine Korrelation zwischen der Lokalisation aktiver Elektrodenkontakte und Stimulationsparametern bzw. dem Stimulationseffekt.

4.3 Kostenanalyse

Die tiefe Hirnstimulation ist zurzeit die Therapie der Wahl bei fortgeschrittenen Bewegungsstörungen. Der Aufwand und die Kosten für die Operation sind hoch aber auch die Ausgaben für Medikamente steigen mit zunehmendem Fortschreiten der Erkrankung. Eine retrospektive Kostenanalyse (Meissner et al., 2005) von 46 Parkinsonpatienten im fortgeschrittenen Erkrankungsstadium zeigte, dass im ersten Jahr postoperativ die Gesamtkosten um rund 32% höher und im zweiten Jahr um 54% niedriger waren als im Jahr vor der tiefen Hirnstimulation. Verglichen wurden direkte Behandlungskosten, die durch die Operation, Medikamente und Krankenhausaufenthalte entstanden.

In den weiteren detaillierten Kostenanalysen von Tomaszewski und Holloway 2001, Dams et al., 2013 und Eggington et al., 2014 findet man, dass die THS im STN bei Parkinsonpatienten

keinen Kostenvorteil bietet und bleibt auch langfristig eine teure Therapieoption, verbessert aber signifikant die Lebensqualität und die motorischen Nebenwirkungen der L-DOPA Therapie. Die Komplikationen nach der THS-OP treten sehr selten auf, steigern die Ausgaben dann deutlich höher.

Die Kosten eines wiederaufladbaren IPG (Activa® RC, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) sind erheblich höher als die Kosten eines Batteriebetriebenen Gerätes (s. Tabelle 1) wie z.B. eines Kinetra® oder Aktiva PC® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA). Wird mehr als ein IPG-Wechsel innerhalb von 9 Jahren durchgeführt, lohnt sich die Implantation des Activa® RC. Bei Patienten mit häufigerem IPG-Wechsel, wie z.B. bei Dystoniepatienten, kann man die Implantation eines wiederaufladbaren IPG bei der THS-OP in Erwägung ziehen.

5. Zusammenfassung

Aufgrund der Batterieerschöpfung mussten bisher implantierbare Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation im Schnitt alle 2-5 Jahre ausgetauscht werden. 2008 hat die Firma Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA einen wiederaufladbaren IPG Activa® RC auf den Markt gebracht. Die Kosten für das Gerät sind höher als für ein nicht wiederaufladbares, die Garantie für die Batteriehaltbarkeit ist vom Hersteller auf 9 Jahre beschränkt. Zu Beginn der vorliegenden Arbeit gab es keine Daten, welche Patienten am ehesten von der Implantation eines wiederaufladbaren IPG profitieren könnten.

Ziele der vorliegenden Arbeit waren durch die retrospektive Auswertung der allgemeinen Patientendaten, intraoperativ erhobenen Daten, vor allem der Teststimulation, Daten der postoperativen Nachsorgeuntersuchungen (3-6, 12 und 24 Monate nach der THS-OP) und Lagekontrolle der aktiven Elektrodenkontakte mögliche klinische prädikative Faktoren auf die IPG-Haltbarkeit zu detektieren.

Von Januar 2008 bis Dezember 2009 wurden in der neurochirurgischen Klinik des UK-SH, Campus Kiel, 82 Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation bei 82 Patienten ausgewechselt. Ausgewertet werden konnten Daten von 78 Patienten. Indikationen für die THS waren Morbus Parkinson (50 Patienten), Dystonie (18 Patienten) und Tremor (10 Patienten).

Im untersuchten Gesamtkollektiv beträgt die mittlere IPG-Haltbarkeit $48,5 \pm 16,3$ Monate, bei Parkinsonpatienten $54,1 \pm 14,9$ Monate, bei Dystoniepatienten $34,3 \pm 8,7$ Monate und bei Tremorpatienten $45,9 \pm 18,4$ Monate. Es wurden 73 Kinetra® und 5 Soletra® (Medtronic Inc., Minneapolis, MN, USA) Impulsgeneratoren ausgewertet. Die Unterschiede bei der Batteriehaltbarkeit zwischen Soletra® und Kinetra® Impulsgeneratoren sind in dieser Arbeit statistisch nicht signifikant ($55,4 \pm 25$ vs. $47,4 \pm 15$ Monate, $p=0,969$). Erstimplantierte Impulsgeneratoren halten länger als die ausgetauschten ($51,4 \pm 15,8$ vs. $35,8 \pm 12,4$ Monate, $p=0,001$).

Keine Zusammenhänge konnten nachgewiesen werden zwischen der IPG-Haltbarkeit und allgemeinen Patientendaten (das Alter, Geschlecht und die Erkrankungsdauer), intraoperativ erhobenen Daten (die Symptomverbesserung in Prozent, Stromstärke (mA), die

Nebenwirkungen der Teststimulation, Anzahl der verwendeten Mikroelektroden und Trajekten) und dreidimensionaler Position der aktiven Elektrodenkontakte. Die intraoperative Stromstärke (mA) korreliert nicht mit den postoperativ eingestellten Stimulationsparametern des Impulsgenerators derselben Hemisphäre.

Ein Zusammenhang bestand zwischen der IPG-Haltbarkeit und den Stimulationsparametern (Amplitude, Impulsbreite und Frequenz) und dem Stimulationseffekt (die Veränderung bei den motorischen Ratingscalas in % zum präoperativen Ausgangswert). Bei Patienten mit besserem Stimulationseffekt hielten die Impulsgeneratoren länger (Korrelationskoeffizient 0,339, $p=0,013$). Der Stimulationseffekt hat keinen statistischen Zusammenhang mit den eingestellten Stimulationsparametern.

Zur exakten Berechnung der IPG-Haltbarkeit existieren zurzeit keine verlässliche Softwareprogramme bzw. Berechnungsschemata. Als mögliche Prädiktoren für eine kürzere IPG-Haltbarkeit konnte in der vorliegenden Arbeit nur die Grunderkrankung Dystonie nachgewiesen werden. Weitere Faktoren aus der Patientengeschichte und dem operativen Verlauf konnten nicht als Prädiktoren identifiziert werden. Somit bleibt die Frage einen wiederaufladbaren IPG zu implantieren eine individuelle Entscheidung, welche bei Dystoniepatienten am ehesten zu treffen ist.

6. Literaturverzeichnis

- Alesch F. (2005):** Sudden failure in dual-channel pulse generators. *Mov Disord* 20(1): 64-94
- Allert N., Kirsch H., Weirich W., Karbe H. (2009):** Stability of symptom control after replacement of impulse generators for deep brain stimulation. *J Neurosurg* 110(6): 1274-1277
- Anheim M., Fraix V., Chabardès S., Krack P., Benabid A.L., Pollak P. (2007):** Lifetime of Itrel II Pulse Generators for Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 22(16): 2436-2439
- Arle J.E., Shils J.L. (2011):** Essential Neuromodulation. Academic Press: 214
- Baizabal-Carvallo J.F., Kagnoff M.N., Jimenez-Shahed J., Fekete R., Jankovic J. (2014):** The safety and efficacy of thalamic deep brain stimulation in essential tremor: 10 years and beyond. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 May;85(5):567-572
- Benabid A.L., Pollak P., Louveau A., Henry S., de Rougemont J. (1987):** Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 50(1-6):344-346
- Bin-Mahfoodh M., Hamani C., Sime E., Lozano A.M. (2003):** Longevity of Batteries in Internal Pulse Generators Used for Deep Brain Stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 80(1-4): 56-60
- Birkmayer W., Hornykiewicz O. (1961):** The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia. *Wien Klin Wochenschr* 10, 73:787-788
- Bittar R.G., Yianni J., Wang S., Liu X., Nandi D., Joint C., Scott R., Bain P.G., Gregory R., Stein J., Aziz T.Z. (2005):** Deep brain stimulation for generalized dystonia and spasmodic torticollis. *J Clin Neurosci* 12(1): 12-16
- Blahak C., Capelle H.H., Baezner H., Kinfe T.M., Hennerici M.G., Krauss J.K. (2011):** Battery lifetime in pallidal deep brain stimulation for dystonia. *Eur J Neurol* 18(6): 872-875
- Bronte-Stewart H., Taira T., Valdeoriola F., Merello M., Marks W.J Jr., Albanese A., Bressman S., Moro E. (2011):** Inclusion and exclusion criteria for DBS in dystonia. *Mov Disord* 26, Suppl 1:5–16
- Burke R.E., Fahn S., Marsden C.D., Bressman S.B., Moskowitz C., Friedman J. (1985):** Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35(1): 73-77
- Chardack W.M., Gage A.A., Greatbatch W. (1960):** A transistorized, self-contained, implantable pacemaker for the long-term correction of complete heart block. *Surgery* 48: 643-654

- Chrastina J., Novak Z., Balaz M., Riha I., Bockova M. (2013):** Subthalamic electrode implantation using the MicroDrive system and the importance of microrecording data. Bratisl Lek Listy. 114(6):311-316
- Dams J., Siebert U., Bornschein B., Volkmann J., Deuschl G., Oertel W.H., Dodel R., Reese J.P. (2013):** Cost-effectiveness of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease. Mov Disord. 2013 Jun; 28(6):763-771
- Deuschl G., Schade-Brittinger C., Krack P., Volkmann J., Schäfer H., Bötzel K., Daniels C., Deutschländer A., Dillmann U., Eisner W., Gruber D., Hamel W., Herzog J., Hilker R., Klebe S., Kloss M., Koy J., Krause M., Kupsch A., Lorenz D., Lorenzl S., Mehdorn H.M., Moringlane J.R., Oertel W., Pinski M.O., Reichmann H., Reuss A., Schneider G.H., Schnitzler A., Steude U., Sturm V., Timmermann L., Tronnier V., Trottenberg T., Wojtecki L., Wolf E., Poewe W., Voges J.; German Parkinson Study Group, Neurostimulation Section. (2006):** A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. N Engl J Med 355(9): 896-908
- Deuschl G., Raethjen J., Hellriegel H., Elble R. (2011):** Treatment of patients with essential tremor. Lancet Neurol. 10(2):148-161
- Diamond A., Shahed J., Azher S., Dat-Vuong K., Jankovic J. (2006):** Globus pallidus deep brain stimulation in dystonia. Mov Disord 21(5): 692-695
- Drouot X., Oshino S., Jarraya B., Besret L., Kishima H., Remy P., Dauguet J., Lefaucheur J.P., Dollé F., Condé F., Bottlaender M., Peschanski M., Kéravel Y., Hantraye P., Palfi S. (2004):** Functional recovery in a primate model of Parkinson's disease following motor cortex stimulation. Neuron 44(5): 769-478
- Eggington S., Valldeoriola F., Chaudhuri K.R., Ashkan K., Annoni E., Deuschl G. (2014):** The cost-effectiveness of deep brain stimulation in combination with best medical therapy, versus best medical therapy alone, in advanced Parkinson's disease. J Neurol. Jan; 261(1):106-116
- Fahn S., Marsden C.D., Calne D.B., Goldstein M. (Herausgeber) (1987):** Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, NJ. Macmillan Health Care Information: 153-163; 293-304
- Fahn S., Tolosa E., Marin C. (1993):** Clinical Rating scale for Tremor. In: Jankovic J, Tolosa E (eds) Parkinson's disease and movement disorders. Williams & Willkins Baltimore: 271-280

Fasano A., Romito L.M., Daniele A., Piano C., Zinno M., Bentivoglio A.R., Albanese A. (2010): Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain* Sep;133(9):2664-2676

Gildenberg P.L. (1997): History of pain management. In: Greenblatt SH, eds, A history of neurosurgery. American Association of Neurological Surgeons, Park Ridge, IL: 465-488

Gildenberg P.L., (1998): The history of surgery for movement disorders. *Neurosurg Clin N Am* 9(2): 283-294

Goodman W.K., Foote K.D., Greenberg B.D., Ricciuti N., Bauer R., Ward H., Shapira N.A., Wu S.S., Hill C.L., Rasmussen S.A., Okun M.S. (2010): Deep brain stimulation for intractable obsessive compulsive disorder: pilot study using blinded staggered onset design. *Biol Psychiatry* 15, 67(6): 535-542

Halpern C.H., McGill K.R., Baltuch G.H., Jaggi J.L. (2011): Longevity Analysis of Currently Available Deep Brain Stimulation Devices. *Stereotact Funct Neurosurg* 89(1): 1-5

Hamel W., Herzog J., Kopper F., Pinsker M., Weinert D., Müller D., Krack P., Deuschl G., Mehdorn H.M. (2007): Deep brain stimulation in the subthalamic area is more effective than nucleus ventralis intermedius stimulation for bilateral intention tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 149(8): 749-758

Hariz M., Johansson F. (2001): Hardware failure in parkinsonian patients with chronic subthalamic nucleus stimulation is a medical emergency. *Mov Disord* 16: 166–168

Hariz M., Blomstedt P., Zrinzo L. (2013): Future of brain stimulation: new targets, new indications, new technology. *Mov Disord* 28(13): 1784-1792

Hoehn M.M., Yahr M.D. (1967): Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 17(5):427-442

Hosobuchi Y., Adams J.E., Rutkin B. (1973): Chronic thalamic stimulation for the control of facial anaesthesia dolorosa. *Arch Neurol* 29(3): 158-161

Isaias I.U., Alterman R.L., Tagliati M. (2009): Deep brain stimulation for primary generalized dystonia: long-term outcomes. *Arch Neurol* 66(4): 465-470

Isaias I.U., Volkmann J., Kupsch A., Burgunder J.M., Ostrem J.L., Alterman R.L., Mehdorn H.M., Schöneck T., Krauss J.K., Starr P., Reese R., Kühn A.A., Schüpbach W.M., Tagliati M. (2011): Factors predicting protracted improvement after pallidal DBS for primary dystonia: the role of age and disease duration. *J Neurol* 258(8): 1469-1476

Jiang J.L., Chen S.Y., Hsieh T.C., Lee C.W., Lin S.H., Tsai S.T. (2013): Different effectiveness of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease: A comparative cohort study at 1 year and 5 years. *J Formos Med Assoc* 5(13): 305-307

- Kellaway P. (1946):** The Part played by electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. *Bulletin of Historic Medicine* 20: 112-137
- Koss A.M., Alterman R.L., Tagliati M., Shils J.L. (2005):** Calculating total electrical energy delivered by deep brain stimulation systems. *Ann Neurol* 58(1): 168-169
- Krause M., Fogel W., Tronnier V., Pohle S., Hörtnagel K., Thyen U., Volkmann J. (2006):** Long-term benefit to pallidal deep brain stimulation in a case of dystonia secondary to pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 21: 2255–2257
- Krauss J.K., Volkmann J. (Herausgeber) (2004):** Tiefe Hirnstimulation. Steinkopf Verlag Darmstadt: 97-104
- Krauss J.K., Yianni J., Loher T.J., Aziz T.Z. (2004):** Deep brain stimulation for dystonia. *J Clin Neurophysiol* 21: 18–30
- Lefaucheur J.P., Drouot X., Cunin P., Bruckert R., Lepetit H., Créange A., Wolkenstein P., Maison P., Keravel Y., Nguyen J.P. (2009):** Motor cortex stimulation for the treatment of refractory peripheral neuropathic pain. *Brain* 132:1463-1471
- Lillehei C.W., Gott V.L., Hodges P.C. Jr., Long D.M., Bakken E.E. (1960):** Transistor pacemaker for treatment of complete atrioventricular dissociation. *J Am Med Assoc* 172: 2006-2010
- Lukins T.R., Tisch S., Jonker B. (2014):** The latest evidence on target selection in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 21(1): 22-27
- Lumsden D.E., Kaminska M., Tustin K., Gimeno H., Baker L., Ashkan K., Selway R., Lin J.P. (2012):** Battery life following pallidal deep brain stimulation (DBS) in children and young people with severe primary and secondary dystonia. *Childs Nerv Syst* 28(7): 1091-1097
- Lundgren S., Saeys T., Karlsson F., Olofsson K., Blomstedt P., Linder J., Nordh E., Zafar H., van Doorn J. (2011):** Deep brain stimulation of caudal zona incerta and subthalamic nucleus in patients with Parkinson's disease: effects on voice intensity. *Parkinsons Dis*; 2011: Article ID 658956
- Mazars G., Roge R., Mazars Y. (1960):** Results of the stimulation of the spinothalamic fasciculus and their bearing on the physiopathologie of pain. *Rev Prat* 103: 136-138
- Mazars G., Mérienne L., Ciolocca C. (1973):** Intermittent analgesic thalamic stimulation. Preliminary note. *Rev Neurol (Paris)* 128(4): 273-279
- McNeal D.R. (1977):** 2000 Years of electrical Stimulation. In: Hambrecht FT und Reswick JB *Functional electrical stimulation: applications in neural prostheses*, Marcel Dekker, New York: 301-335

- Mills K.A., Starr P.A., Ostrem J.L. (2014):** Neuromodulation for dystonia: target and patient selection. *Neurosurg Clin N Am* 25(1): 59-75
- Montgomery E.B. Jr. (2012):** Microelectrode targeting of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation surgery. *Mov Disord.* Sep 15; 27(11):1387-1391.
- Moro E., Lozano A.M., Pollak P., Agid Y., Rehncrona S., Volkmann J., Kulisevsky J., Obeso J.A., Albanese A., Hariz M.I., Quinn N.P., Speelman J.D., Benabid A.L., Fraix V., Mendes A., Welter M.L., Houeto J.L., Cornu P., Dormont D., Tornqvist A.L., Ekberg R., Schnitzler A., Timmermann L., Wojtecki L., Gironell A., Rodriguez-Oroz M.C., Guridi J., Bentivoglio A.R., Contarino M.F., Romito L., Scerrati M., Janssens M., Lang A.E. (2010):** Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Apr 15; 25(5):578-586
- Meissner W., Schreiter D., Volkmann J., Trottenberg T., Schneider G.H., Sturm V., Deuschl G., Kupsch A. (2005):** Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 252(2): 218-223
- Mobin F., De Salles A.A., Behnke E.J., Frysinger R. (1999):** Correlation between MRI-based stereotactic thalamic deep brain stimulation electrode placement, macroelectrode stimulation and clinical response to tremor control. *Stereotact Funct Neurosurg* 72(2-4): 225-232
- Montuno M.A., Kohner A.B., Foote K.D., Okun M.S. (2013):** An algorithm for management of deep brain stimulation battery replacements: devising a web-based battery estimator and clinical symptom approach. *Neuromodulation* 16 (2): 147-153
- Nazzaro J.M., Pahwa R., Lyons K.E. (2012):** Long-term benefits in quality of life after unilateral thalamic deep brain stimulation for essential tremor. *J Neurosurg* 117(1):156-161
- Ngoga D., Mitchell R., Kausar J., Hodson J., Harries A., Pall H. (2014):** Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85(1): 17-22
- Ohye C., Nakamura R., Fukamachi A., Narabayashi H. (1975):** Recording and stimulation of ventralis intermedius nucleus of the human thalamus. *Confin Neurol* 37: 258
- Olaya J.E., Christian E., Ferman D., Luc Q., Krieger M.D., Sanger T.D., Liker M.A. (2013):** Deep brain stimulation in children and young adults with secondary dystonia: the Children's Hospital Los Angeles experience. *Neurosurg Focus* 35(5): E7
- Ondo W.G., Meilak C., Vuong K.D. (2007):** Predictors of battery life for the Activa Soletra 7426 Neurostimulator. *Parkinsonism Relat Disord* 13(4): 240-242

- Ostrem J.L., Racine C.A., Glass G.A., Grace J.K., Volz M.M., Heath S.L., Starr P.A. (2011):** Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia. *Neurology* 76(10): 870-878
- Pinsker M.O., Herzog J., Falk D., Volkmann J., Deuschl G., Mehdorn M. (2008a):** Accuracy and distortion of deep brain stimulation electrodes on postoperative MRI and CT. *Zentralbl Neurochir* 69(3): 144-147
- Pinsker M.O., Volkmann J., Falk D., Herzog J., Alfke K., Steigerwald F., Deuschl G., Mehdorn M. (2008b):** Electrode implantation for deep brain stimulation in dystonia: a fast spin-echo inversion-recovery sequence technique for direct stereotactic targeting of the GPI. *Zentralbl Neurochir* 69(2): 71-75
- Plaha P., Patel N.K., Gill S.S. (2004):** Stimulation of the subthalamic region for essential tremor. *J Neurosurg* 101(1):48-54
- Sakas D.E., Simpson D.A. (eds) (2007):** Operative Neuromodulation Volume 2: Neural Networks Surgery, Springer Verlag: 165
- Sako W., Miyazaki Y., Izumi Y., Kaji R. (2014):** Which target is best for patients with Parkinson's disease? A meta-analysis of pallidal and subthalamic stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Jan 20
- Sarikcioglu L. (2007):** Otfried Foerster (1873–1941): one of the distinguished neuroscientists of his time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 78(6): 650
- Schaltenbrand G., Wahren W. (1977):** Atlas for stereotaxie of the human brain. Stuttgart, Thieme Verlag
- Schlaepfer T.E., Bewernick B.H. (2013):** Deep brain stimulation for major depression. *Handb Clin Neurol*. 116:235-243
- Schlaier J.R., Habermeyer C., Janzen A., Fellner C., Hochreiter A., Proescholdt M., Brawanski A., Lange M. (2013):** The influence of intraoperative microelectrode recordings and clinical testing on the location of final stimulation sites in deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien)*. 155(2):357-366
- Schealy C.N., Mortimer J.T., Reswick J.B. (1967):** Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 46(4): 489-491
- Schuurman P.R., Bosch D.A., Bossuyt P.M., Bonsel G.J., van Someren E.J., de Bie R.M., Merkus M.P., Speelman J.D. (2000):** A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 342(7): 461-468
- Schwab R., England A. (1969):** Projection technique for evaluating surgery in Parkinson's disease. Herausgeber: Gillingham F., Donaldson I. Third Symposium on Parkinson's

Disease. Edinburgh Churchill Livingstone: 152–157

Shalash A., Alexoudi A., Knudsen K., Volkmann J., Mehdorn M., Deuschl G. (2014): The impact of age and disease duration on the long term outcome of neurostimulation of the subthalamic nucleus. *Parkinsonism Relat Disord* 20(1): 47-52

Smith K., O'Connor M., Papavassiliou E., Tarsy D., Shih L. (2014): Phonemic verbal fluency decline after subthalamic nucleus deep brain stimulation does not depend on number of microelectrode recordings or lead tip placement. *Parkinsonism Relat Disord* 20(4):400-404

Spiegel E.A., Wycis H.T., Marks M., Lee A.J. (1947): Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science* 106(2754): 349-350

Spiller W.G., Martin E. (1912): The treatment of persistent pain of organic origin in the lower part of the body by division of the anterolateral part of columns of the spinal cord. *JAMA* 58: 1489-1490

Stefani A., Lozano A.M., Peppe A., Stanzione P., Galati S., Tropepi D., Pierantozzi M., Brusa L., Scarnati E., Mazzone P. (2007): Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain* 130(Pt 6): 1596-1607

Stewart C.D., Eljamel S. (2011): Prediction of Implantable Pulse Generator Longevity in Deep Brain Stimulation: Limitations and Possible Solutions in Clinical Practice. *Stereotact Funct Neurosurg.* 89(5): 299-304

Sun B., Chen S., Zhan S., Le W., Kahl S.E. (2007): Subthalamic nucleus stimulation for primary dystonia and tardive dystonia. *Acta Neurochir Suppl.* 07: 207–214

Thümler R. (2006): Die Parkinson-Krankheit: mehr wissen besser verstehen. TRIAS Verlag, S. 19

Vidailhet M., Vercueil L., Houeto J.L., Krystkowiak P., Lagrange C., Yelnik J., Bardinet E., Benabid A.L., Navarro S., Dormont D., Grand S., Blond S., Ardouin C., Pillon B., Dujardin K., Hahn-Barma V., Agid Y., Destée A., Pollak P.; French SPIDY Study Group. (2007): Bilateral, pallidal, deep-brain stimulation in primary generalised dystonia: a prospective 3 year follow-up study. *Lancet Neurol* 6(3): 223-229

Voges J., Hilker R., Botzel K., Kiening K.L., Kloss M., Kupsch A., Schnitzler A., Schneider G., Steude U., Deuschl G., Pinski M. (2007): Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord* 22:1486–1489

Timmermann L., Braun M., Groiss S., Wojtecki L., Ostrowski S., Krause H., Pollok B., Südmeyer M., Ploner M., Gross J., Maarouf M., Voges J., Sturm V., Schnitzler A.

(2008): Differential effects of levodopa and subthalamic nucleus deep brain stimulation on bradykinesia in Parkinson's disease *Mov Disord* 30;23(2): 218-227

Tomaszewski K.J., Holloway R.G. (2001): Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. Aug 28;57(4):663-71.

Vitek J.L., Hashimoto T., Peoples J., DeLong M.R., Bakay R.A. (2004): Acute stimulation in the external segment of the globus pallidus improves parkinsonian motor signs. *Mov Disord* 19(8): 907-915

Volkmann J., Wolters A., Kupsch A., Müller J., Kühn A.A., Schneider G.H., Poewe W., Hering S., Eisner W., Müller J.U., Deuschl G., Pinski M.O., Skogseid I.M., Roeste G.K., Krause M., Tronnier V., Schnitzler A., Voges J., Nikkhah G., Vesper J., Classen J., Naumann M., Benecke R. DBS study group for dystonia (2012): Pallidal deep brain stimulation in patients with primary generalised or segmental dystonia: 5-year follow-up of a randomised trial. *Lancet Neurol* 11(12):1029-38

Vora A.K., Ward H., Foote K.D., Goodman W.K., Okun M.S. (2012): Rebound symptoms following battery depletion in the NIH OCD DBS cohort: clinical and reimbursement issues. *Brain Stimul* 5(4): 599-604

Walker A.E. (1942): Relief of pain by mesencephalic tractotomy. *Arch Neurol Psychiatr* 48: 865-883

Welter M.L., Grabli D., Vidailhet M. (2010): Deep brain stimulation for hyperkinetic disorders: dystonia, tardive dyskinesia, and tics. *Curr Opin Neurol* 23(4): 420-425

Whitaker H., Smith C., Finger S. (2007): Brain, mind and medicine: Essays in eighteenth-century neuroscience. Springer Verlag: 126–127

Wilcox R.A., Cole M.H., Wong D., Coyne T., Silburn., Kerr G. (2011): Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation produces sustained improvement in primary progressive freezing of gait. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 82, 1256–1259

Williams A., Gill S., Varma T., Jenkinson C., Quinn N., Mitchell R., Scott R., Ives N., Rick C., Daniels J., Patel S., Wheatley K. and PDSURG Collaborative Group. (2010): Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PDSURG trial): a randomised open label trial. *Lancet Neurol* 9: 581–591

Wodarg F., Herzog J., Reese R., Falk D., Pinski M.O., Steigerwald F., Jansen O., Deuschl G., Mehdorn H.M., Volkmann J. (2012): Stimulation site within the MRI-defined STN predicts postoperative motor outcome. *Mov Disord.* Jun; 27(7):874-879

Zonenshayn M., Sterio D., Kelly P.J., Rezai A.R., Beric A. (2004): Location of the active contact within the subthalamic nucleus (STN) in the treatment of idiopathic Parkinson's disease. *Surg Neurol* 62(3): 216-225

7. Abkürzungsverzeichnis

BFMDRS	Burke Fahn Marsden Rating Dystonia Rating Scale
cCT	craniale Computertomographie
DYT-1	Dystonie-Gen 1
eh.	ehemalig
ETRS	Essential Tremor Rating Scale
GPe	Globus pallidus externus
GPi	Globus pallidus internus
Hz	Herz
IPS	idiopatisches Parkinson-Syndrom
IR	Inversion Recovery
IPG	Impulsgenerator für die tiefe Hirnstimulation
L-DOPA	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
LH	linke Hemisphäre
mA	Milliamper
MRT	Magnetresonanztomographie
mV	Millivolt
µS	Mikrosekunde
PD	Parkinsonkrankheit
PPN	Nucleus pedunculopontinus
RH	rechte Hemisphäre
STN	Nucleus subthalamicus
TEED	total electrical energy delivered
THS	tiefe Hirnstimulation
THS-OP	Operation der tiefen Hirnstimulation
UK-SH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
V	Volt
VIM	Nucleus ventralis intermedius (thalami)
VPM	Nucleus ventralis posteromedialis
vs.	im Vergleich zu (versus)

Danksagung

Meinem Doktorvater Hrn. Prof. Dr. H. M. Mehdorn danke ich ganz herzlich, der mich wohlwollend unterstützt hat. Seine Beratung und konstruktive Vorschläge waren für die Durchführung der vorliegenden Arbeit sehr wichtig.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner promovierten Betreuerin Fr. Dr. Daniela Falk bedanken, die das Konzept der vorliegenden Arbeit erarbeitet hat und mir während des Voranschreitens der Dissertationsarbeit immer unterstützend und beratend zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dipl.-Inf. Jürgen Hedderich vom Institut für die Medizinische Informatik und Statistik für seine Beratung bei der statistischen Auswertung.

Erklärung

Ich, Illya Grinberg, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Zur Haltbarkeit von Impulsgeneratoren für die tiefe Hirnstimulation“ selbst verfasst habe und keine anderen als die angegeben Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Die Promotionsgelegenheit ist weder kommerziell vermittelt noch mit Hilfe von Dritter verfasst worden.

Ich versichere, dass die vorliegende Dissertation an keiner anderen Hochschule zur Promotionszwecken vorgelegt wurde, den beantragten Titel habe ich noch nicht erworben.